

TAN-293



2818

PATENT

#5

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re the application of:

Hiroshi TOMIYAMA, et al.

Serial No.: 09/925,537

Group: 1392

Filed: August 10, 2001

Examiner:

For: NON-MUCIN TYPE SYNTHETIC COMPOUNDS OR ITS CARRIER CONJUGATED COMPOUNDS

Date: November 20, 2001

The Hon. Commissioner of  
Patents and Trademarks  
Washington, D.C. 20231

RECEIVED

NOV 23 2001

REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 USC §119

TC 1700

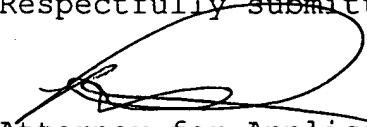
Sir:

Applicants are enclosing herewith the following  
certified priority document for use in claiming priority of the  
same under 35 U.S.C. §119:

Japanese Application No. 2000-244567, filed August 11,  
2000.

Applicants hereby claim priority of the above.

Respectfully submitted,

  
Attorney for Applicant  
Robert L. Haines  
Reg. No. 35,533

SHERMAN & SHALLOWAY  
P.O. BOX 788  
Alexandria, Virginia 22313  
(703) 549-2282

RECEIVED  
NOV 26 2001  
DEC 04 2001  
2800 MAIL ROOM  
TECH CENTER 1600/2900

09/925537

TAN-293

アメリカ



日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2000年 8月11日

出 願 番 号

Application Number:

特願2000-244567

出 願 人  
Applicant(s):

壽製薬株式会社

RECEIVED

NOV 23 2001

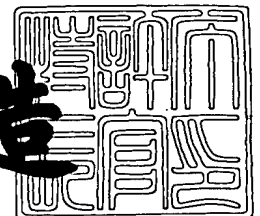
TC 1700

RECEIVED  
NOV 26 2001  
TC 2300 MAIL ROOM

2001年 8月10日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2001-3071978

【書類名】 特許願

【整理番号】 P120106

【あて先】 特許庁長官 及川 耕造 殿

【国際特許分類】 C07H 7/00

【発明者】

    【住所又は居所】 長野県埴科郡坂城町大字坂城 1 1 1 3 番地

    【氏名】 富山 泰

【発明者】

    【住所又は居所】 長野県上田市大字上田原 1 1 3 8 - 3

    【氏名】 上山 直人

【発明者】

    【住所又は居所】 長野県埴科郡坂城町大字坂城 6 3 4 3 番地若草寮

    【氏名】 柳谷 昌宏

【発明者】

    【住所又は居所】 長野県上田市中之条 4 4 0 - 2 1

    【氏名】 大倉 靖史

【特許出願人】

    【識別番号】 592086318

    【氏名又は名称】 壽製薬株式会社

    【代表者】 富山 剛

【代理人】

    【識別番号】 100089406

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 田中 宏

【選任した代理人】

    【識別番号】 100096563

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 樋口 榮四郎

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 024040

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

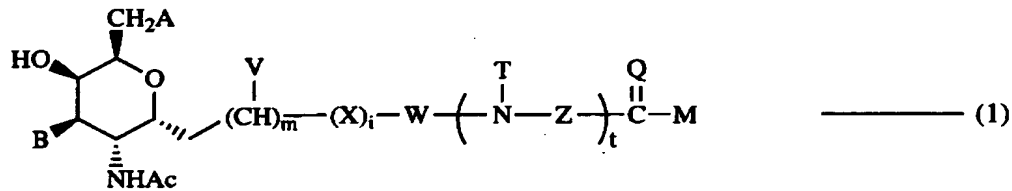
【書類名】 明細書

【発明の名称】 非ムチン型合成化合物－担体結合物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式（1）：

【化 1】

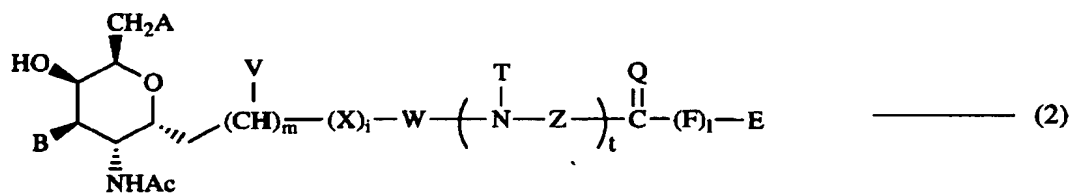


〔式中、A 及び B は、それぞれ水酸基、シアル酸又はガラクトースを表す。T は（水素原子又はアミノ保護基、M は水素原子又は水酸基、X は酸素原子、 $-\text{NH}-$ 又は $-\text{S}(\text{O})_2-$ （但し  $z$  は 0、1 又は 2 の整数）、Q は水素原子又は酸素原子、V は低級アルキル基又は水素原子、W は炭素数 0 ～ 5 の直鎖又は分枝鎖アルキレン基、Z は炭素数 1 ～ 5 の直鎖又は分枝鎖アルキレン基、 $i$ 、 $m$  及び  $t$  は 0 又は 1 の整数を表す。〕

で示される化合物を抗原の核構造として有する非ムチン型合成化合物－担体結合物。

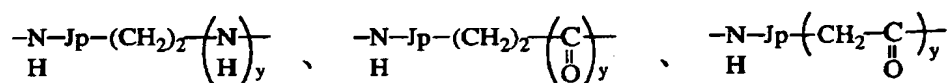
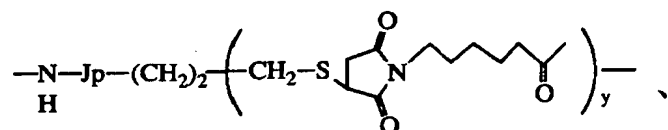
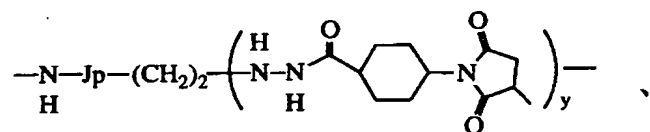
【請求項 2】 一般式（2）：

【化 2】



〔式中、A、B、T、X、Q、V、W、Z、 $i$ 、 $m$ 、 $t$  は前記と同じ。E は製薬的に許容しうる担体化合物、 $1$  は 0 又は 1 の整数を表す。F は次式：

【化 3】

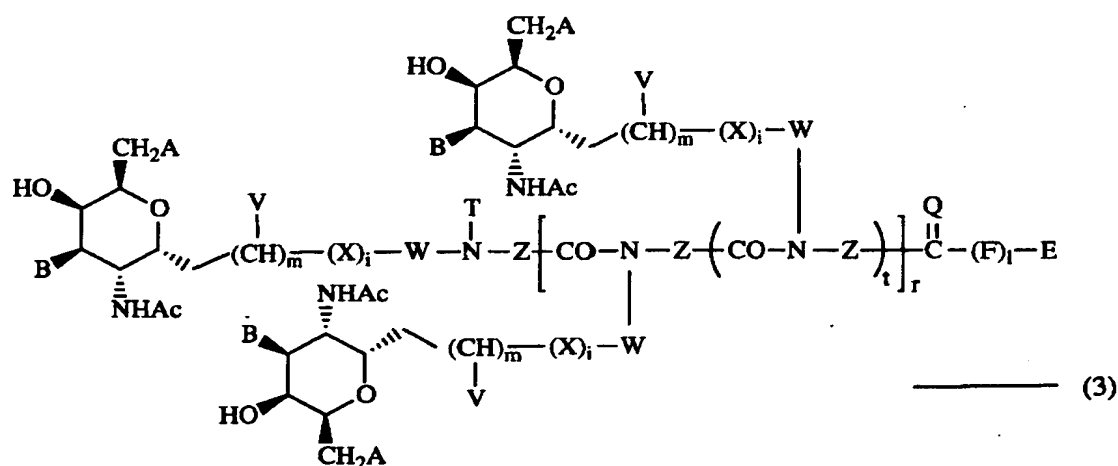


〔式中、Jは $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}-$ 又は $-\text{N}(\text{L})-\text{CH}_2\text{CO}-$ （但し、Xは前記と同じ。Lは水素原子又は低級アルキル基）であり、pは1～3の整数、yは0又は1の整数）で示される基である。〕

で示される請求項 1 記載の非ムチン型合成化合物-担体結合物。

【請求項3】 一般式（3）

【化 4】



(式中、 $A, B, T, X, Q, V, W, Z, i, m, t, E, F, l$  は前記と同じ。 $r$  は  $1 \sim 4$  の整数を表す。)

で示される請求項 1 記載の非ムチン型合成化合物-担体結合物。

【請求項 4】 A がシアル酸誘導体、B が水酸基である請求項 1、2 又は 3 記載

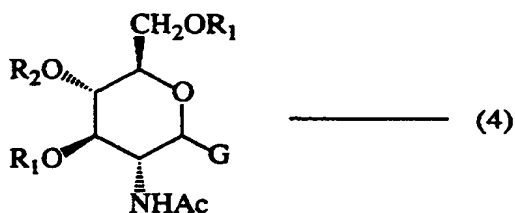
の非ムチン型合成化合物－担体結合物。

【請求項 5】 A が水酸基、B がガラクトース誘導体である請求項 1、2 又は 3 記載の非ムチン型合成化合物－担体結合物。

【請求項 6】 A 及び B が水酸基である請求項 1、2 又は 3 記載の非ムチン型合成化合物－担体結合物。

【請求項 7】 一般式 (4)

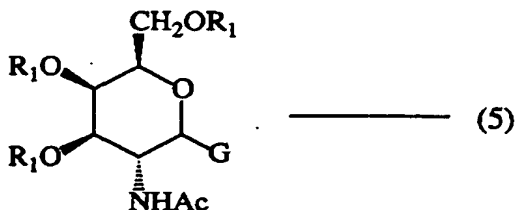
【化 5】



(式中、R<sub>1</sub>は水素原子、アセチル基等の水酸基の保護基を表す。R<sub>2</sub>はトシル基、トリフルオロメシル基、メタンスルホニル基等の脱離基、Gはアリル基もしくは保護された水酸基を表す。)

で示されるグルコピラノース誘導体のOR<sub>2</sub>基を反転させてOR<sub>1</sub>基となすことを特徴とする次式の一般式 (5) :

【化 6】



(式中、R<sub>1</sub>、Gは前記と同じ。)

で示されるガラクトピラノース誘導体の製造法。

【請求項 8】 請求項 1～6 のいずれかに記載の非ムチン型合成化合物－担体結合物を用いた免疫療法。

【請求項 9】 請求項 1～6 のいずれかに記載の非ムチン型合成化合物－担体結合物を用いて作製したモノクローナル抗体。

【請求項 1 0】 請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の非ムチン型合成化合物－担体結合物を有効成分とする抗腫瘍剤。

【請求項 1 1】 請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の非ムチン型合成化合物－担体結合物を有効成分とする悪性腫瘍に対する免疫賦活剤。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【発明の属する技術分野】

本発明は、非ムチン型合成化合物を担体に結合させた化合物、すなわち非ムチン型合成化合物－担体結合物に関する。更に、モノクローナル抗体作製に有用な、また抗腫瘍剤又は免疫賦活剤として有用な非ムチン型合成化合物－担体結合物に関する。

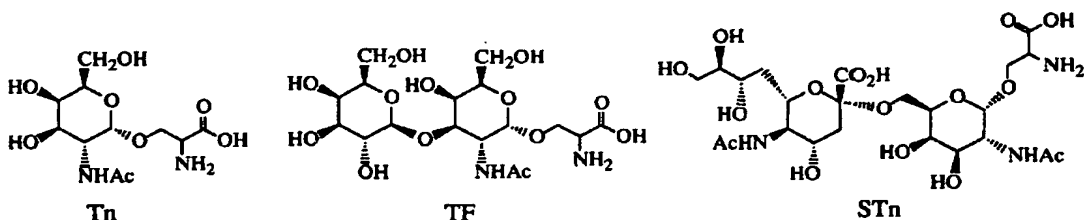
【 0 0 0 2 】

【従来技術】

ムチン型ガン抗原、例えば下記の式に示す T n (GalNAc  $\alpha$  1  $\rightarrow$  0-Ser/Thr)、T F (Gal  $\beta$  1  $\rightarrow$  3GalNAc  $\alpha$  1  $\rightarrow$  0-Ser/Thr)、S T n (NeuAc  $\alpha$  2  $\rightarrow$  6GalNAc 1  $\rightarrow$  0-Ser/Thr) などのムチン型抗原は、ヒトのガン細胞に特異的に発現し、正常組織での発現は限定されている (G.F.Springer, J. Natl. Cancer Inst., 1975, 54, 335., S. Hakomori, Advanced in Cancer Research, 1989, 52, 257.)。

【 0 0 0 3 】

【化 7】



【 0 0 0 4 】

そこで、ムチン型ガン抗原を、それ自身或いは薬剤上許容できうる担体タンパク質、例えばアルブミン (A L B)、キーホールリンペットヘモシアニン (K L H)、B C G等のタンパク質、又は非ムチン型合成化合物と結合することで免疫誘導可能となるパルミトイル誘導体、芳香族化合物、脂肪族化合物、アルキル、

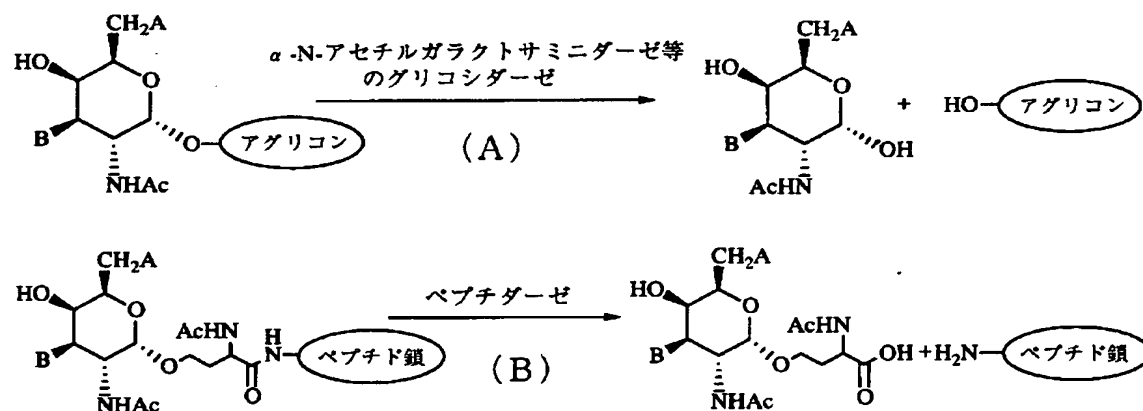


アミノアルキル、ペプチド、ペプトイド等の合成化合物に結合した化合物となし、この投与により生体内で対応する抗体を生じさせる方法は、ガンに対する特異的免疫治療法として期待されている。(S.J.Danishefsky, J.Am.Chem.Soc.,1998,120,12474.; G.Ragupathi, Glycoconjugate J.,1998,15,217.; B.M.Sandmeier, J.Immunotherapy 1999,22(1),54.; A.Singhal, Cancer Res.,1991,51,1406.)

しかし、上記のムチン型ガン抗原と担体タンパク質とは、糖とアグリコン部とがO-グリコシド結合している。そのため、代謝安定性や免疫原性を考えた場合、これらのO-グリコシドは、体内で下記の化学反応式に示すように、 $\alpha$ -N-ガラクトサミニダーゼ (EC 3.2.1.49) 等のグリコシダーゼによるO-グリコシドの加水分解 (A式)、或はペプチダーゼによるペプチド鎖の加水分解 (B式) により、その作用が消失或は減弱されることが予想される。

【0005】

【化8】



【0006】

(式中A, Bは前記と同じ。)

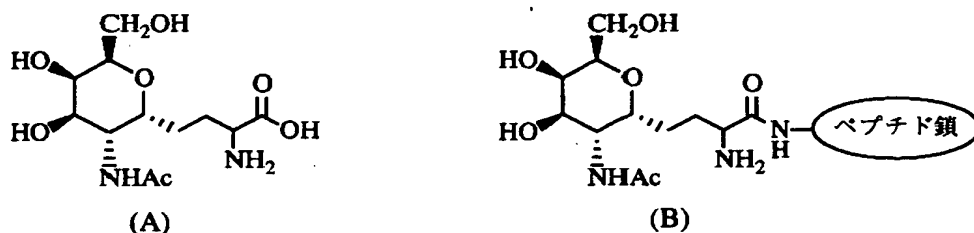
一方J.M.Beauらは、 $\alpha$ -N-アセチルガラクトサミニダーゼなどのグリコシダーゼ代謝に安定なT<sub>n</sub>抗原として、下記の化学式-A式に示すときN-アセチルガラクトサミンとセリンの酸素原子を炭素原子に置換したC-グリコシド

(GalNAc  $\alpha$ 1 $\rightarrow$ CH<sub>2</sub>-Ser) を合成している (J.C.S.Chem.Comm.,1998,955.)。しかし、C-グリコシドをペプチド結合させた化合物 (下記化学式-B式) を考えると、この化合物はペプチダーゼにより分解され、生体内で十分な安定性が得ら

れないことが予想される。

【0007】

【化9】



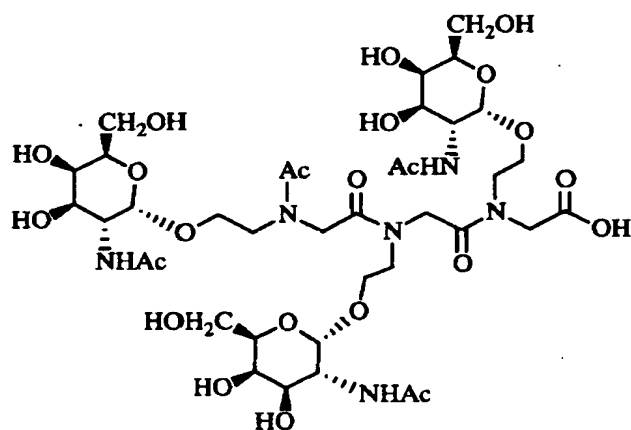
【0008】

また、R.Royらは、ペプチダーゼ代謝に安定なTn抗原として、下記化学式に示すとき、N-アセチルガラクトサミンをペプチダーゼ代謝に安定なペプトイドと結合させた化合物（グリコペプトイド）を合成している（Tetrahedron Lett., 1997, 38, 3487.）。しかし、この化合物は $\alpha$ -N-ガラクトサミニダーゼ等のグリコシダーゼにより分解され生体内で不安定であることが予想される。

なお、J.M.Beau, R.Royらは合成したTn抗原誘導体を担体タンパク質に結合させた化合物の薬理活性については報告していない。

【0009】

【化10】



【0010】

以上述べたとおり、従来の天然に存在するムチン型抗原を薬学上許容できうる担体に結合した化合物は、生体に広く存在するグルコシダーゼによりそのグルコ

シド結合が加水分解され、またペプチダーゼによりそのペプチド結合が加水分解されることによって、十分な効果が得られないことが予想される。

# 【0011】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記の事情に鑑みなされたもので、抗原として、 $\alpha$ -N-アセチルガラクトサミニダーゼなどのグリコシダーゼ及びペプチダーゼの両方の酵素に安定な非ムチン型合成化合物-担体結合物を提供することを目的とする。また、強力な免疫原性、ガン特異的な抗原に対する選択的な免疫誘導能を有し、良い能動免疫賦活作用を有する非ムチン型合成化合物-担体結合物を提供することを目的とする。また、ガン特異抗原に対するモノクローナル抗体を作製し得る抗原としての非ムチン型合成化合物-担体結合物を提供し、更にこの非ムチン型合成化合物-担体結合物を有効成分とする抗腫瘍剤、免疫賦活剤を提供することを目的とする。また非ムチン型合成化合物-担体結合物の出発原料となるN-アセチルガラクトサミンを安価に製造する方法を提供する。

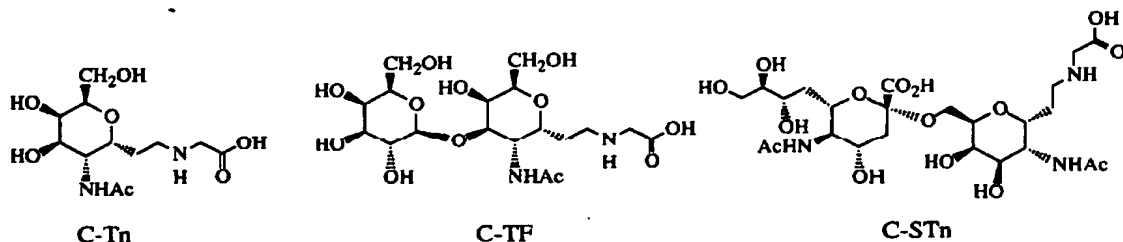
# 【0012】

## 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上述の背景のもと、グリコシダーゼ及びペプチダーゼの両方の酵素に安定な化合物について種々検討し、そしてC-グリコシドとグリコペプチドの両方の性質を同一分子内に持つ非ムチン型化合物について研究した結果、下記の化学式で示される化合物を初めて合成した。この化合物は、C-グリコシドとグリコペプチドの両方の性質を同一分子内に持つ、謂わばC-グリコペプチドとでも言うべき新規な化合物である。

# 【0013】

## 【化11】



【0014】

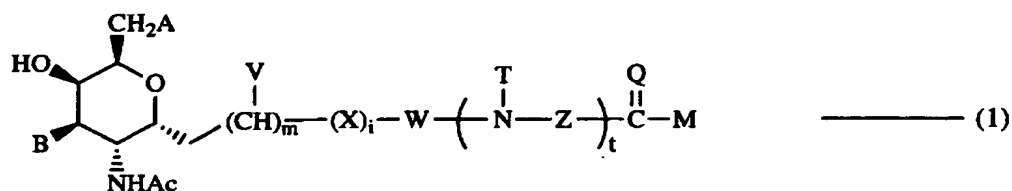
このC-グリコペプチドは、既知のワクチンに比べ $\alpha$ -N-アセチルガラクトサミニダーゼ等のグリコシダーゼ代謝とペプチダーゼ代謝に安定で長時間作用型で室温で長期保存可能である。そして、この一連の化合物を製薬的に許容できる担体に結合させた化合物は、従来のムチン型ガン抗原を製薬的に許容できる担体に結合させた化合物に比較して、グリコシダーゼとペプチダーゼに対して安定であるため、生体内での安定性が優れている。また、より強力な免疫原性や、癌細胞特異的な免疫賦活作用を有し、良い能動免疫誘導能を有することが予想される。併せて、この化合物を利用して得たモノクローナル抗体は、受動免疫としてガンの治療に有効であることが予想される。また、この化合物は、抗腫瘍作用、免疫賦活作用を有する。

そして、本発明者らは、上記の知見をもとにして抗腫瘍剤及び免疫賦活剤の創薬を目的に新規化合物に対する研究を行った結果、一般式(1)で示される新規化合物を利用して得た対応するモノクローナル抗体は、優れた抗腫瘍活性及び免疫賦活作用を有することを見出し、本発明を完成させるに至った。

すなわち、本発明は、次式の一般式(1)：

【0015】

【化12】



【0016】

〔式中、A及びBは、それぞれ水酸基、シアル酸又はガラクトースを表す。Tは(水素原子又はアミノ保護基、Mは水素原子又は水酸基、Xは酸素原子、-NH-又は-S(O)z- (但しzは0、1又は2の整数)、Qは水素原子又は酸素原子、Vは低級アルキル基又は水素原子、Wは炭素数0～5の直鎖又は分枝鎖アルキレン基、Zは炭素数1～5の直鎖又は分枝鎖アルキレン基、i、m及びtは0又は1の整数を表す。〕

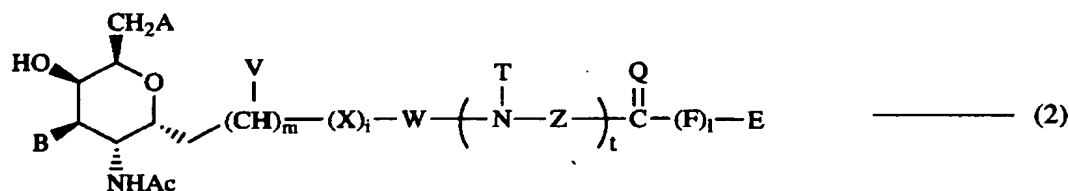
で示される化合物を抗原の核構造として有する非ムチン型合成化合物-担体結合物である。式中のTの説明において、アミノ保護基は、アルキル基、アセチル基、*t*-ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基などである。また、Wは存在しても、存在しなくてもよく、存在する場合は炭素数1～5の直鎖又は分枝鎖アルキレン基である。また、ここでは、一般式(1)で示される化合物を非ムチン型合成化合物ということがある。

【0017】

一般式(1)の化合物は、免疫反応の賦活作用を有しており、一般式(1)で示される化合物、又は一般式(1)で示される化合物2～5個をペプチド結合させクラスターとした後、担体蛋白質、又は非ムチン型合成化合物と結合することで免疫誘導可能となるパルミトイル誘導体などの合成化合物に結合させて非ムチン型合成化合物-担体結合物を得ることができる。好ましい例を次式の一般式(2)、一般式(3)に示す。

【0018】

【化13】

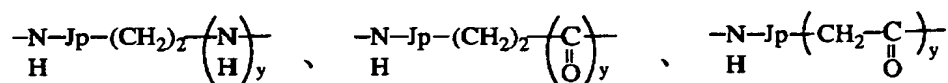
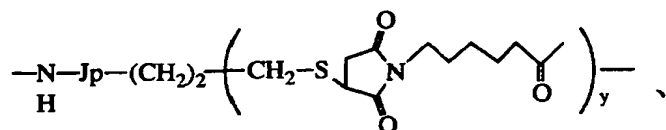
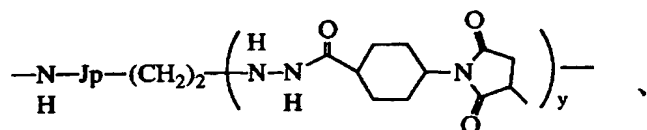


【0019】

〔式中、A、B、T、X、Q、V、W、Z、i、m、tは前記と同じ。Eは製薬的に許容しうる担体化合物、lは0又は1の整数を表す。Fは次式：

【0020】

【化 1 4】



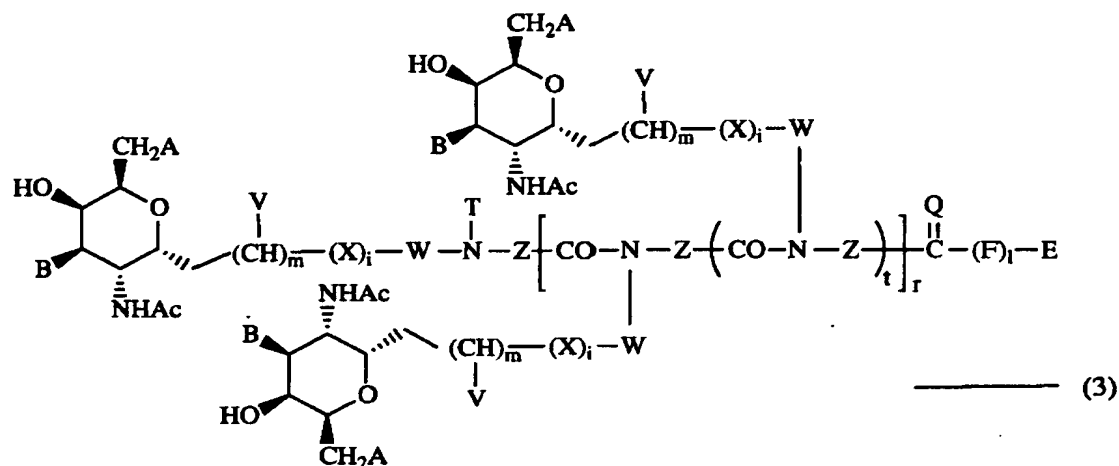
【0 0 2 1】

(式中、Jは $\text{--CH}_2\text{CH}_2\text{X--}$ 又は $\text{--N(L)--CH}_2\text{--CO--}$ であり(但し、Xは前記と同じ。Lは水素原子又は低級アルキル基)、pは1~3の整数、yは0又は1の整数)で示される基である。]

式中のEの説明において、製薬的に許容しうる担体化合物は、アルブミン(ALB)、BCG、キーホールリンペットヘモシアニン(KLH)等のタンパク質、又は非ムチン型合成化合物と結合することで免疫誘導可能となるパルミトイル誘導體、芳香族化合物、脂肪族化合物、アルキル、アミノアルキル、ペプチド、ペプチドなどの合成化合物である。

【0 0 2 2】

【化 15】



【0023】

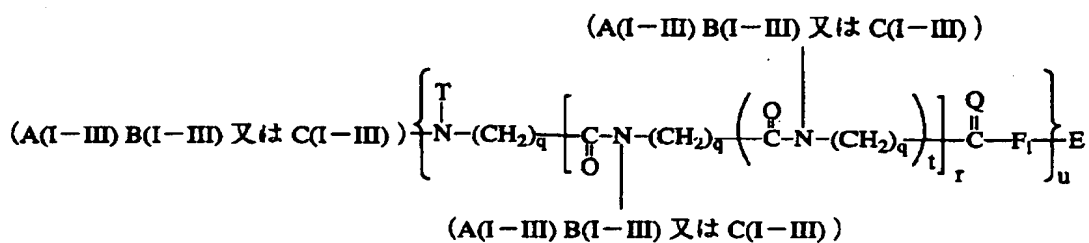
(式中、A、B、T、X、Q、V、W、Z、i、m、t、E、F、lは前記と同じ。rは1～4の整数を表す。)

上記に示した、一般式(1)で示される化合物を抗原の核構造として有する非ムチン型合成化合物-担体結合物は、ヒトをはじめ哺乳類に適用でき、免疫反応を誘起し得る抗腫瘍剤及び免疫賦活剤として利用できる。更に、一般式(1)で示される化合物を利用するモノクローナル抗体の作製にも利用できる。また、本発明化合物は $\alpha$ -N-アセチルガラクトサミニダーゼとペプチダーゼの酵素に対する代謝安定化による作用時間の延長や投与量の減少、副作用の軽減だけでなく、非ムチン型合成化合物を担体タンパク質に結合させることにより、ムチン型合成化合物を担体タンパク質に結合した化合物よりもより強力な免疫原性や、よりガン選択的な免疫を獲得し、良い能動免疫原となることが予想される。またこの化合物を利用して得たモノクローナル抗体は、受動免疫としてガンの治療に有効であることが予想される。

以下に、本発明の具体的な化合物を表1～表28に挙げるが、本発明は何らこれらに限定されない。次式は、本発明の具体的な非ムチン型合成化合物-担体結合物を例示するに当たっての総括的な化学式である。

【0024】

【化 1 6】



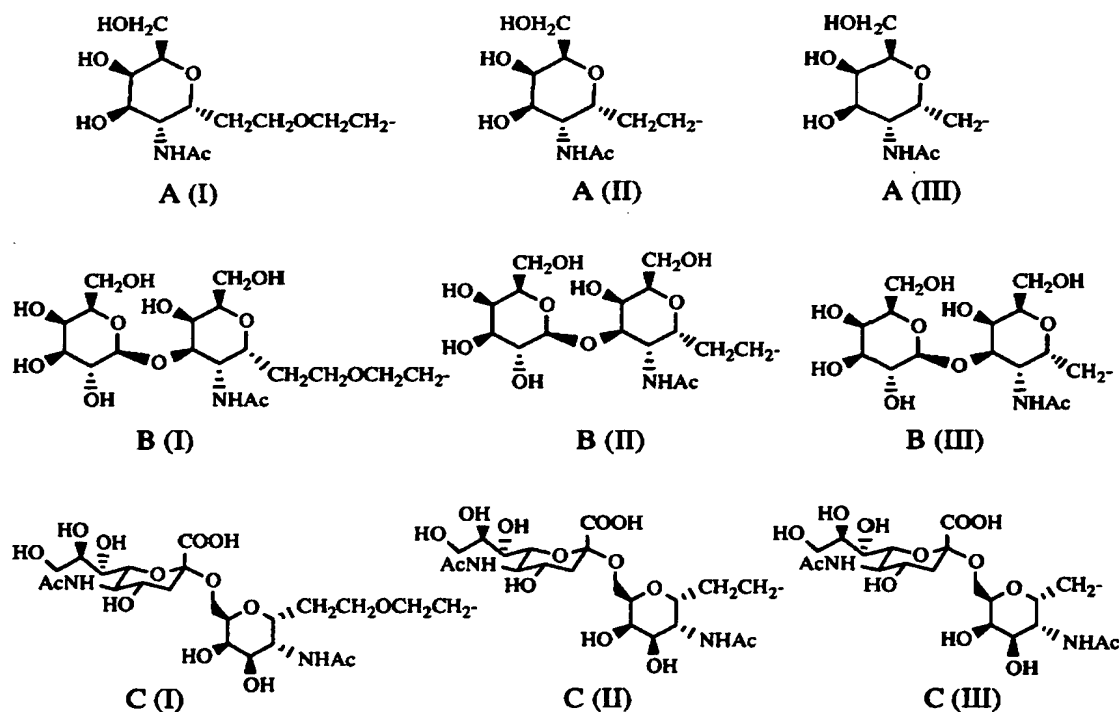
【0 0 2 5】

(式中、T、E、F、Q、t、l、r は前記と同じ。q は 1 ～ 5 の整数、u は 0 又は 1 の整数を表す。)

上式及び次に示す表 1 ～ 表 2 8 中の A (I), A (II), A (III), B (I), B (II), B (III), C (I), C (II), C (III) のそれぞれの基を次式に示す。

【0 0 2 6】

【化 1 7】



【0 0 2 7】



【表 1】

## R-HN-KLH

化合物番号	R
1	A (I)
2	B (I)
3	C (I)

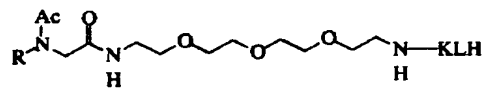
【0028】

【表 2】

化合物番号	構 造 式
4	
5	

【0029】

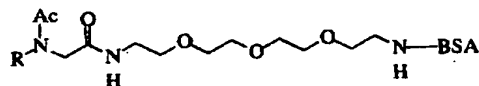
【表 3】



化合物番号	R	化合物番号	R	化合物番号	R
6	A(I)	9	B(I)	12	C(I)
7	A(II)	10	B(II)	13	C(II)
8	A(III)	11	B(III)	14	C(III)

【0030】

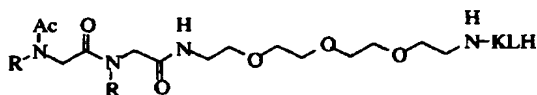
【表 4】



化合物番号	R	化合物番号	R	化合物番号	R
15	A(I)	18	B(I)	21	C(I)
16	A(II)	19	B(II)	22	C(II)
17	A(III)	20	B(III)	23	C(III)

【0031】

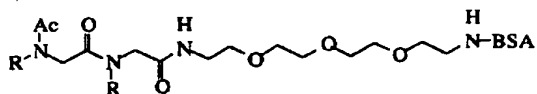
【表 5】



化合物番号	R	化合物番号	R	化合物番号	R
15	A(I)	18	B(I)	21	C(I)
16	A(II)	19	B(II)	22	C(II)
17	A(III)	20	B(III)	23	C(III)

【0032】

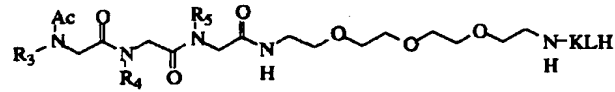
【表 6】



化合物番号	R	化合物番号	R	化合物番号	R
24	A(I)	27	B(I)	30	C(I)
25	A(II)	28	B(II)	31	C(II)
26	A(III)	29	B(III)	32	C(III)

【0033】

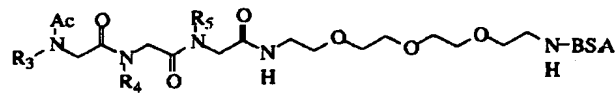
【表 7】



化合物番号	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	化合物番号	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
33	A(I)	A(I)	A(I)	41	C(III)	C(III)	C(III)
34	A(II)	A(II)	A(II)	42	A(II)	B(II)	A(II)
35	A(III)	A(III)	A(III)	43	B(II)	A(II)	B(II)
36	B(I)	B(I)	B(I)	44	A(II)	C(II)	A(II)
37	B(II)	B(II)	B(II)	45	C(II)	A(II)	C(II)
38	B(III)	B(III)	B(III)	46	B(II)	C(II)	B(II)
39	C(I)	C(I)	C(I)	47	C(II)	B(II)	C(II)
40	C(II)	C(II)	C(II)	48	A(II)	B(II)	C(II)

【0034】

【表 8】

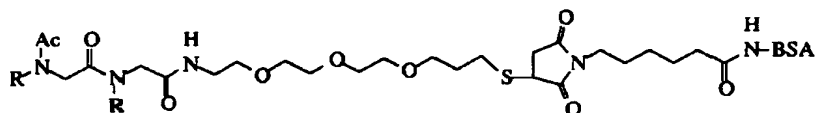


化合物番号	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	化合物番号	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
49	A(I)	A(I)	A(I)	57	C(III)	C(III)	C(III)
50	A(II)	A(II)	A(II)	58	A(II)	B(II)	A(II)
51	A(III)	A(III)	A(III)	59	B(II)	A(II)	B(II)
52	B(I)	B(I)	B(I)	60	A(II)	C(II)	A(II)
53	B(II)	B(II)	B(II)	61	C(II)	A(II)	C(II)
54	B(III)	B(III)	B(III)	62	B(II)	C(II)	B(II)
55	C(I)	C(I)	C(I)	63	C(II)	B(II)	C(II)
56	C(II)	C(II)	C(II)	64	A(II)	B(II)	C(II)

【0035】



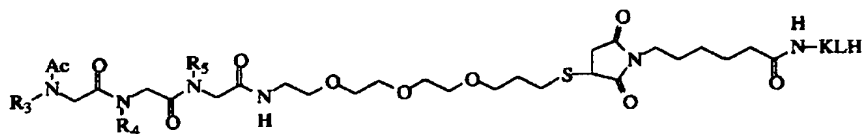
【表 1 2】



化合物番号	R	化合物番号	R	化合物番号	R
92	A(I)	95	B(I)	98	C(I)
93	A(II)	96	B(II)	99	C(II)
94	A(III)	97	B(III)	100	C(III)

【0039】

【表 1 3】



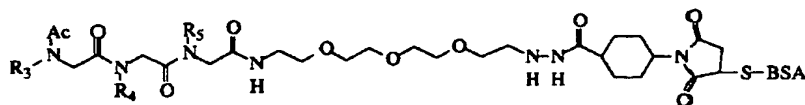
化合物番号	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	化合物番号	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
101	A(I)	A(I)	A(I)	109	C(III)	C(III)	C(III)
102	A(II)	A(II)	A(II)	110	A(II)	B(II)	A(II)
103	A(III)	A(III)	A(III)	111	B(II)	A(II)	B(II)
104	B(I)	B(I)	B(I)	112	A(II)	C(II)	A(II)
105	B(II)	B(II)	B(II)	113	C(II)	A(II)	C(II)
106	B(III)	B(III)	B(III)	114	B(II)	C(II)	B(II)
107	C(I)	C(I)	C(I)	115	C(II)	B(II)	C(II)
108	C(II)	C(II)	C(II)	116	A(II)	B(II)	C(II)

【0040】





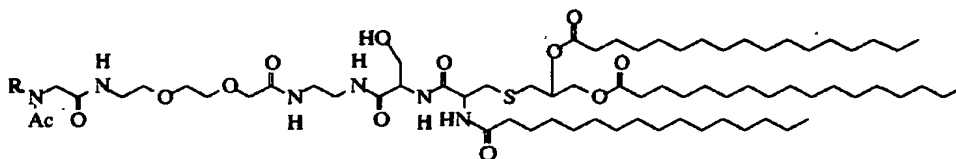
【表 20】



化合物番号	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	化合物番号	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
185	A(I)	A(I)	A(I)	193	C(III)	C(III)	C(III)
186	A(II)	A(II)	A(II)	194	A(II)	B(II)	A(II)
187	A(III)	A(III)	A(III)	195	B(II)	A(II)	B(II)
188	B(I)	B(I)	B(I)	196	A(II)	C(II)	A(II)
189	B(II)	B(II)	B(II)	197	C(II)	A(II)	C(II)
190	B(III)	B(III)	B(III)	198	B(II)	C(II)	B(II)
191	C(I)	C(I)	C(I)	199	C(II)	B(II)	C(II)
192	C(II)	C(II)	C(II)	200	A(II)	B(II)	C(II)

【0047】

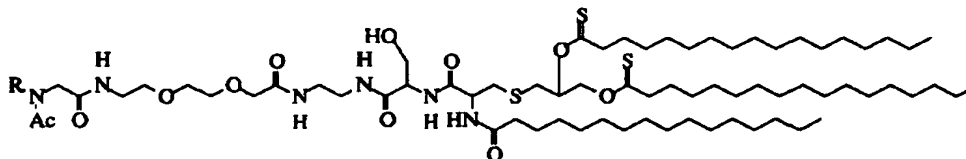
【表 2 1】



化合物番号	R	化合物番号	R	化合物番号	R
201	A(I)	204	B(I)	207	C(I)
202	A(II)	205	B(II)	208	C(II)
203	A(III)	206	B(III)	209	C(III)

【 0 0 4 8 】

【表 2 2】

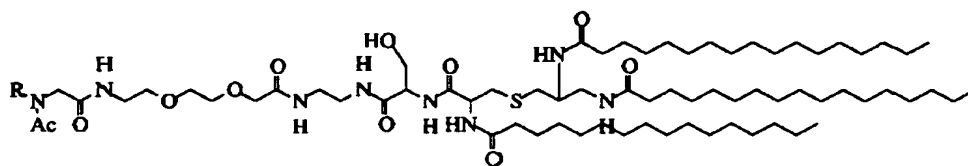


化合物番号	R	化合物番号	R	化合物番号	R
210	A(I)	213	B(I)	216	C(I)
211	A(II)	214	B(II)	217	C(II)
212	A(III)	215	B(III)	218	C(III)

【 0 0 4 9 】



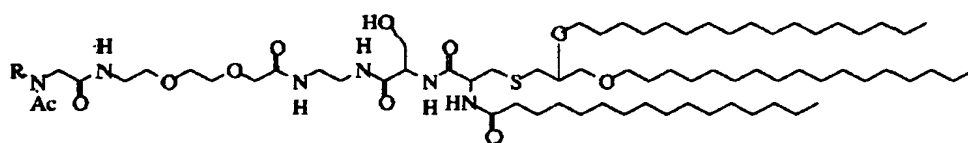
【表 2 3】



化合物番号	R	化合物番号	R	化合物番号	R
219	A(I)	222	B(I)	225	C(I)
220	A(II)	223	B(II)	226	C(II)
221	A(III)	224	B(III)	227	C(III)

【0050】

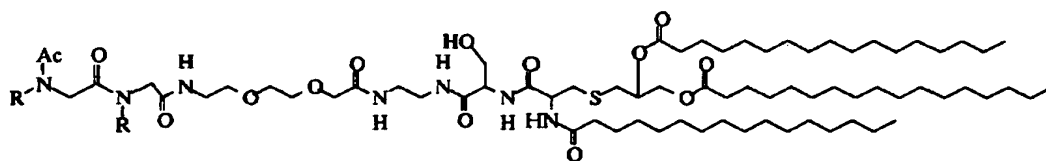
【表 2 4】



化合物番号	R	化合物番号	R	化合物番号	R
228	A(I)	231	B(I)	234	C(I)
229	A(II)	232	B(II)	235	C(II)
230	A(III)	233	B(III)	236	C(III)

【0051】

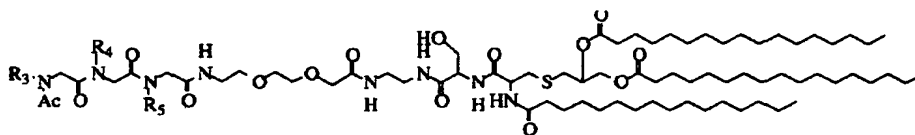
【表 2 5】



化合物番号	R	化合物番号	R	化合物番号	R
237	A(I)	240	B(I)	243	C(I)
238	A(II)	241	B(II)	244	C(II)
239	A(III)	242	B(III)	245	C(III)

【0052】

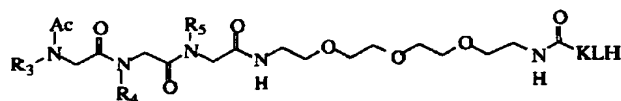
【表 2 6】



化合物番号	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	化合物番号	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
246	A(I)	A(I)	A(I)	254	C(III)	C(III)	C(III)
247	A(II)	A(II)	A(II)	255	A(II)	B(II)	A(II)
248	A(III)	A(III)	A(III)	256	B(II)	A(II)	B(II)
249	B(I)	B(I)	B(I)	257	A(II)	C(II)	A(II)
250	B(II)	B(II)	B(II)	258	C(II)	A(II)	C(II)
251	B(III)	B(III)	B(III)	259	B(II)	C(II)	B(II)
252	C(I)	C(I)	C(I)	260	C(II)	B(II)	C(II)
253	C(II)	C(II)	C(II)	261	A(II)	B(II)	C(II)

【0 0 5 3】

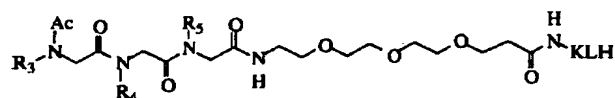
【表 2 7】



化合物番号	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	化合物番号	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
262	A(I)	A(I)	A(I)	270	C(III)	C(III)	C(III)
263	A(II)	A(II)	A(II)	271	A(II)	B(II)	A(II)
264	A(III)	A(III)	A(III)	272	B(II)	A(II)	B(II)
265	B(I)	B(I)	B(I)	273	A(II)	C(II)	A(II)
266	B(II)	B(II)	B(II)	274	C(II)	A(II)	C(II)
267	B(III)	B(III)	B(III)	275	B(II)	C(II)	B(II)
268	C(I)	C(I)	C(I)	276	C(II)	B(II)	C(II)
269	C(II)	C(II)	C(II)	277	A(II)	B(II)	C(II)

【0 0 5 4】

【表 2 8】



化合物番号	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	化合物番号	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
278	A(I)	A(I)	A(I)	286	C(III)	C(III)	C(III)
279	A(II)	A(II)	A(II)	287	A(II)	B(II)	A(II)
280	A(III)	A(III)	A(III)	288	B(II)	A(II)	B(II)
281	B(I)	B(I)	B(I)	289	A(II)	C(II)	A(II)
282	B(II)	B(II)	B(II)	290	C(II)	A(II)	C(II)
283	B(III)	B(III)	B(III)	291	B(II)	C(II)	B(II)
284	C(I)	C(I)	C(I)	292	C(II)	B(II)	C(II)
285	C(II)	C(II)	C(II)	293	A(II)	B(II)	C(II)

【0 0 5 5】

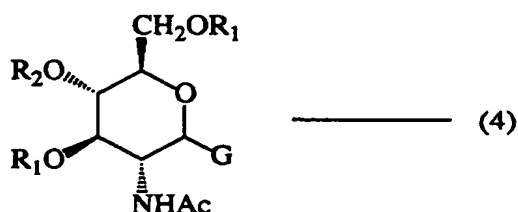
現在、ムチン型抗原（T<sub>n</sub>，S T<sub>n</sub>，T F）、或は非ムチン型抗原（C-T<sub>n</sub>，C-S T<sub>n</sub>，C-T F）の構造に含まれるN-アセチルガラクトピラノース単位を合成する際、出発原料としてN-アセチルガラクトサミンが用いられているが、このN-アセチルガラクトサミンは非常に高価である。一方、N-アセチルガラクトサミンの4位水酸基の異性体であるN-アセチルグルコサミンは安価で入手容易である。コスト等を考慮すると、安価なN-アセチルグルコサミンを出発原料にすることが望まれる。

本発明によれば、N-アセチルグルコサミンの4位水酸基の反転を経てN-アセチルガラクトサミン誘導体を合成することができる。すなわち、

次式の一般式（4）：

【0 0 5 6】

【化 1 8】



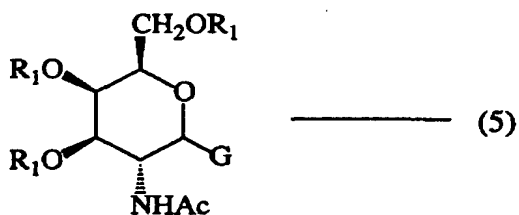
【0057】

(式中、 $R_1$ 、 $G$ は前記と同じ。 $R_2$ はトシル基、トリフルオロメシル基、メタン  
スルホニル基等の脱離基を表す。)

で示されるグルコピラノース誘導体の $OR_2$ 基を反転させて $OR_1$ 基となすことによ  
って、次式の一般式(5)：

【0058】

【化19】



【0059】

(式中、 $R_1$ 、 $G$ は前記と同じ。)

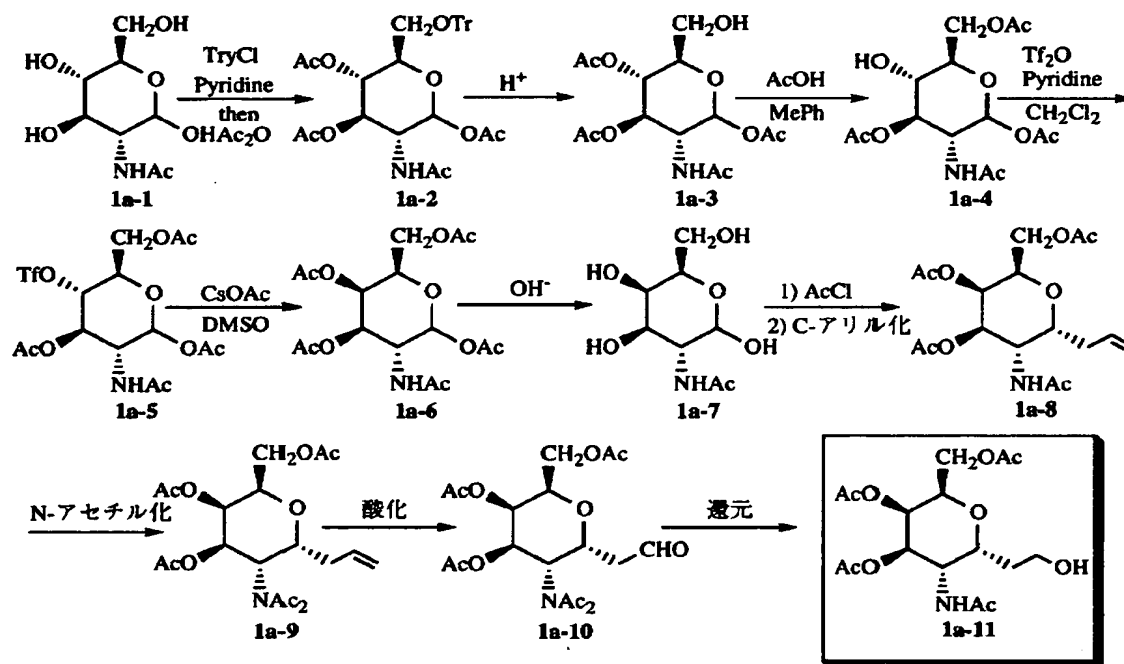
で示されるガラクトピラノース誘導体を製造法することができる。以下に、この  
重要中間体のガラクトピラノース誘導体(1a-11)の合成方法を説明し、更に該中  
間体から一般式(1)の化合物を合成する方法について説明する。

1) 中間体(1a-11)の合成

(i) 経路1-a

【0060】

## 【化 2 0】



## 【0 0 6 1】

上記の経路 1 - a に示すように、中間体(1a-11)は安価なN-アセチル-D (+) -グルコサミン(1a-1)を出発原料として、4 位の水酸基の反転を行うことで合成することが出来る。すなわち、N-アセチル-D (+) -グルコサミン(1a-1)をB.Helferich等の方法 (Ann.,1920,450,219.) に従い、一級水酸基をピリジン中トリチル (T r) 保護、続いて無水酢酸により二級水酸基をアセチル保護して(1a-2)とした後、酸により脱トリチル基を行い(1a-3)を得る。(M.Bessodes,Tetrahedron Lett.,1986,27,579.)

## 【0 0 6 2】

6-ヒドロキシ体(1a-3)は、D.Chaplin等の方法 (J.Chem.Soc.Perkin Trans.1,1992,235.) で、トルエン中 1 % 酢酸によりアセチル基の転移反応により 4-ヒドロキシ体(1a-4)とする。また、ピバロイル基やベンゾイル基を用いることにより 3, 6 位が選択的保護された 4-ヒドロキシ体を 1 行程で得ることもできる。4 位の水酸基をトリフルオロメタンスルホン酸無水物によりトリフラート (T f) 体(1a-5)とした後、ジメチルスルホキシド中酢酸セシウムと反応を行い水酸基

が異性化したN-アセチル-1, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-D (+)-ガラクトサミン(1a-6)を得る。この時、トリフルオロメタンスルホン酸無水物の代わりにメタンスルホンクロリド、パラトルエンスルホンクロリドなども使用することも出来る。さらに、(1a-6)の脱アセチル化を行いN-アセチル-D (+)-ガラクトサミン(1a-7)へと導いた。また、4位水酸基の反転は、L.Cipollaら (Tetrahedron Asymmetry, 2000, 295-303.) の方法でも行うことが出来る。化合物(1a-7)をJ.Oui.Hortonらの方法 (Carbohydr. Res., 1996, 309, 319-330.) に従い1位へのアリル基の導入を行う。

## 【 0 0 6 3 】

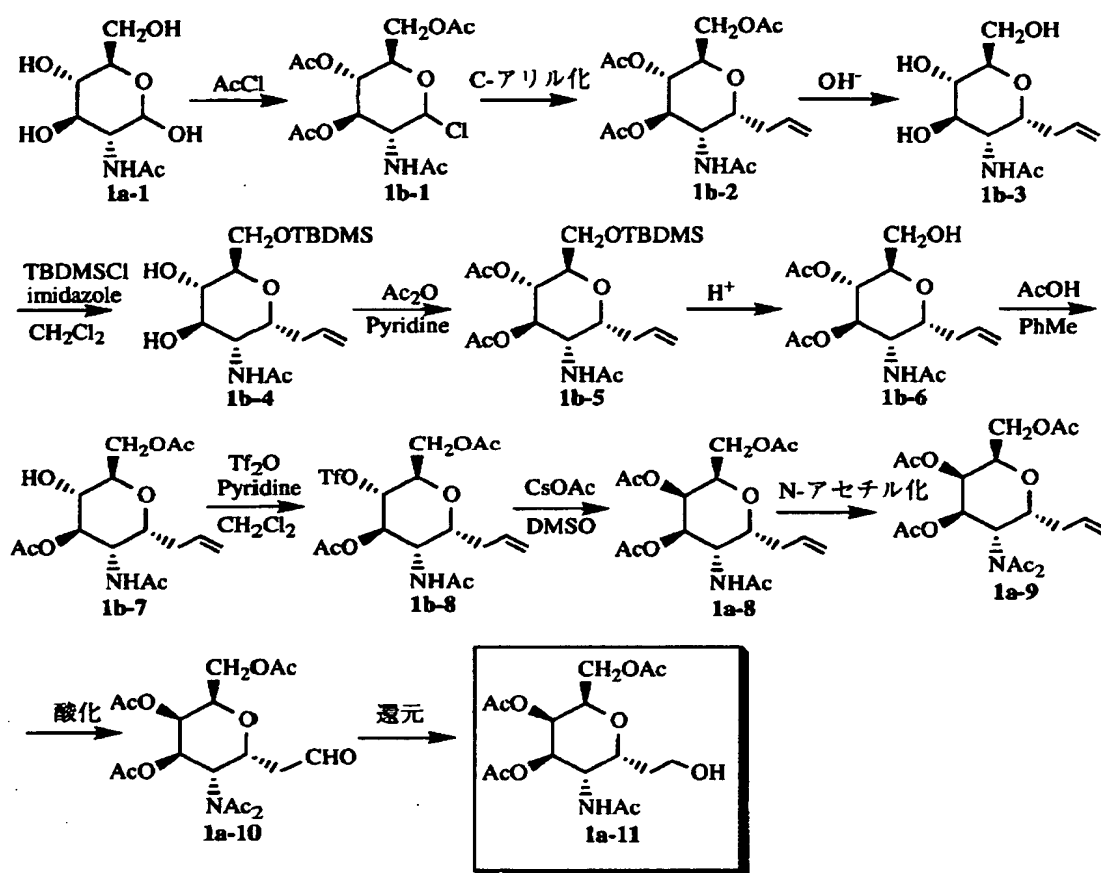
化合物(1a-7)を塩化アセチルと反応を行いN-アセチル-3, 4, 6-トリ-O-アセチル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシルクロリドとした後、アリルトリブチル錫と2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) 存在下トルエン中アリル化を行い、アリル体(1a-8)とする。但し、アリル基の導入はこの方法に限らない。

2位アミド基をN.Hassainらの方法 (Tetrahedron Lett., 1999, 40, 2217-2220.) により酸触媒下酢酸イソプロペニルにて保護を行いN, N-ジアセチル体(1a-9)とする。またこの反応は、ジイソプロピロエチルアミン等の塩基存在下、塩化アセチルとの反応でも合成できる。化合物(1a-9)のオレフィン部を過ヨウ素酸ナトリウム存在下、四酸化オスミウムにて酸化を行いアルデヒド体(1a-10)とする。(O.Gauvat, Tetrahedron Lett., 2000, 41, 1187-1189.) また、アルデヒド体(1a-10)は、四酸化ルテニウム酸化 (K.B.Sharpless, J.Org.Chem., 1981, 46, 3936.) を経る方法、あるいは、オゾン酸化 (J.N.Mark, J.Org.Chem, 1975, 40, 1602.) 等を用いても合成することが出来る。アルデヒド体(1a-10)は、還元を行うことにより中間体(1a-11)を得ることが出来る。

## ii) 経路 1 - b

## 【 0 0 6 4 】

## 【化 2 1】



## 【0065】

中間体(1a-11)は、N-アセチル-D (+)-グルコサミン(1a-1)より、B.A.R  
oeらの方法(J.Org.Chem,1996,61,6442-6445.)によりアリル基を導入した後、  
4位の水酸基の反転反応を行うことでも得ることが出来る。

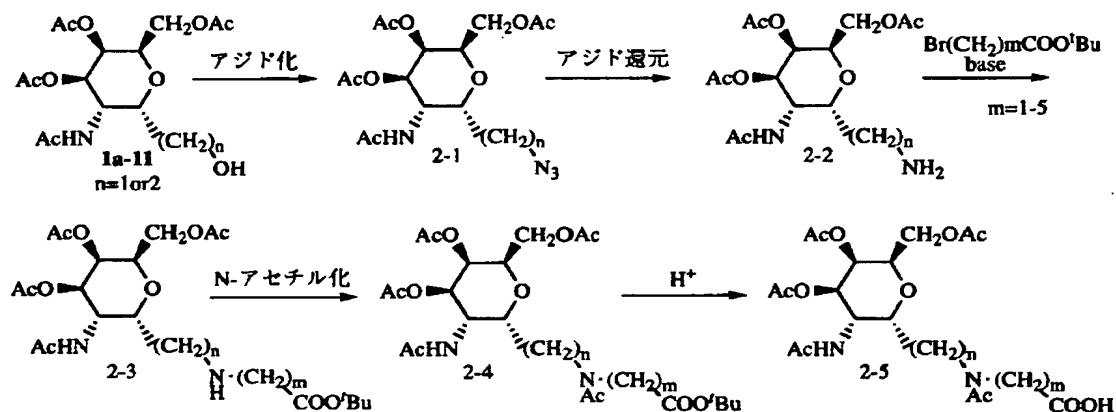
N-アセチル-D (+)-グルコサミン(1a-1)を塩化アセチルと反応させN-  
アセチル-3, 4, 6-トリ-O-アセチル-2-デオキシ-α-D-グルコピ  
ラノシルクロリド(1b-1)とした後、アリルトリブチル錫と反応させてアリル体(1  
b-2)を得る。アリル体(1b-2)の水酸基の脱保護を行いトリオール体(1b-3)を得る  
。6位の一級水酸基のみをt-ブチルジメチルシリル基(TBDMS)にて保護  
し(1b-4)とした後、塩基存在下無水酢酸にてアセチル化を行い(1b-5)を得る。シ  
リル体(1b-5)を酸にて脱保護を行いアルコール体(1b-6)とした後、トルエン中酢  
酸によりアセチル基の転位反応を行い4-ヒドロキシル体(1b-7)を得る。4-ヒ

ドロキシル体(1b-7)は、経路(1-a)と同様に水酸基の反転を行い、さらにオレフィン部の酸化、還元を経て、中間体(1a-11)とすることが出来る。

## 2) 化合物(2-5)の合成：経路2

【0066】

【化22】



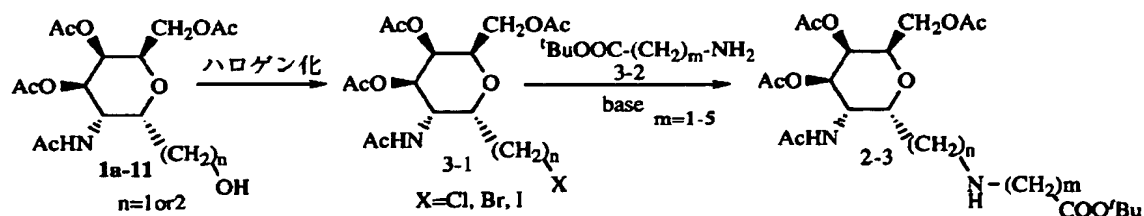
【0067】

中間体(1a-11)より光延反応 (O. Mitsunobu, Synthesis, 1, 1981) を用いてアジド誘導体(2-1)を得ることが出来る。続いてアジド部の還元 (例えばパラジウム炭素を用いた接触還元など) を行いアミノ体(2-2)とする。(2-2)とハロゲン化エステル (例えばブromo酢酸 t-ブチル) との結合より、(2-3)を得る。二級アミン部をピリジン中無水酢酸、あるいは塩化アセチルにより保護し(2-4)とした後、トリフルオロ酢酸により脱 t-ブチル化を行いカルボン酸(2-5)を得る。

## 3) 化合物(2-3)の合成：経路3

【0068】

【化23】



【0069】

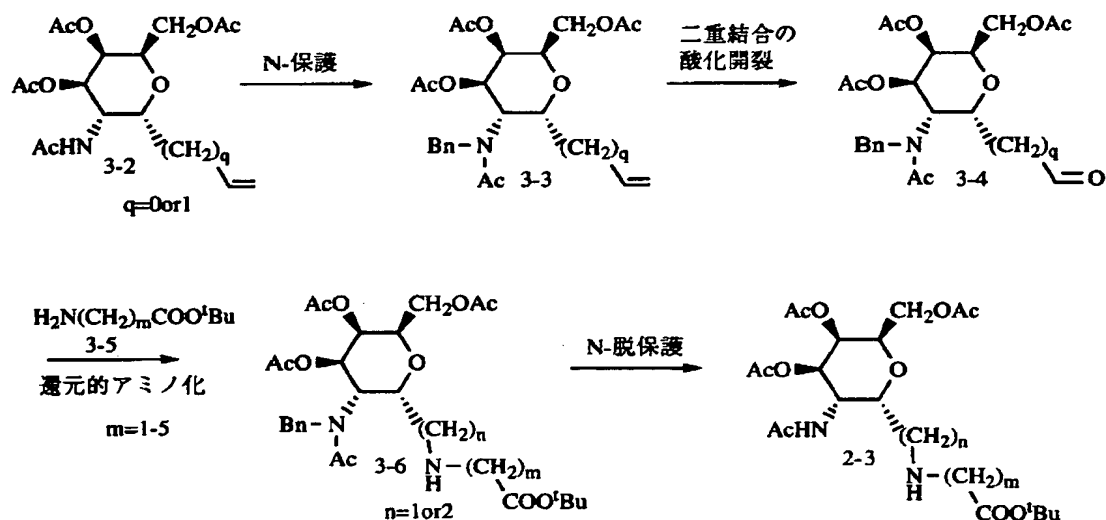


中間体(1a-11)の一級水酸基を脱離基(X基)に変換し化合物(3-1)とする。また、脱離基はハロゲンに限らない。ついで化合物(3-1)を化合物(3-2)に塩基存在下作用させることで化合物(2-3)を得る。

また、化合物(2-3)は、次式に示す方法でも得ることができる。

【 0 0 7 0 】

【化 2 4】



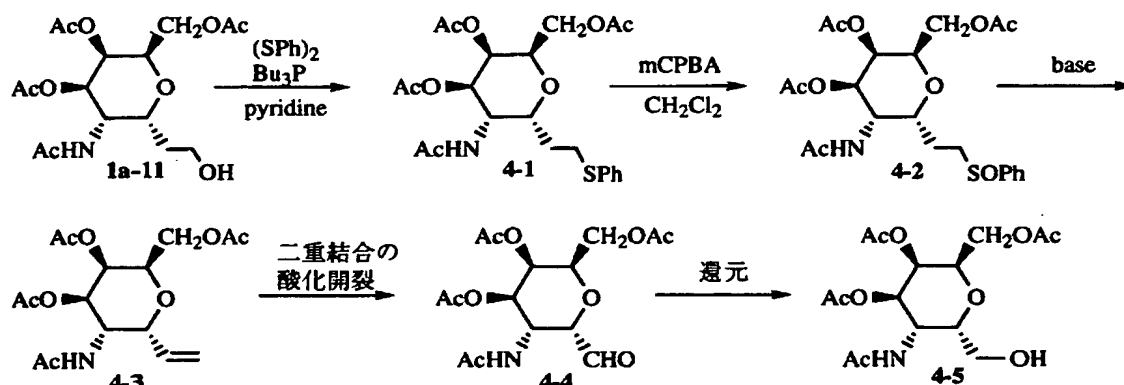
【 0 0 7 1 】

化合物(3-2)のアセチルアミド部を適当な保護基(例えばベンジル基)で保護した後、二重結合の酸化開裂により得たアルデヒド体(3-4)とアミン(3-5)との還元的アミノ化、続くN-脱保護によって化合物(2-3)とすることができる。

4) 経路2において  $n = 1$  の化合物の製造: 経路4

【 0 0 7 2 】

## 【化 25】



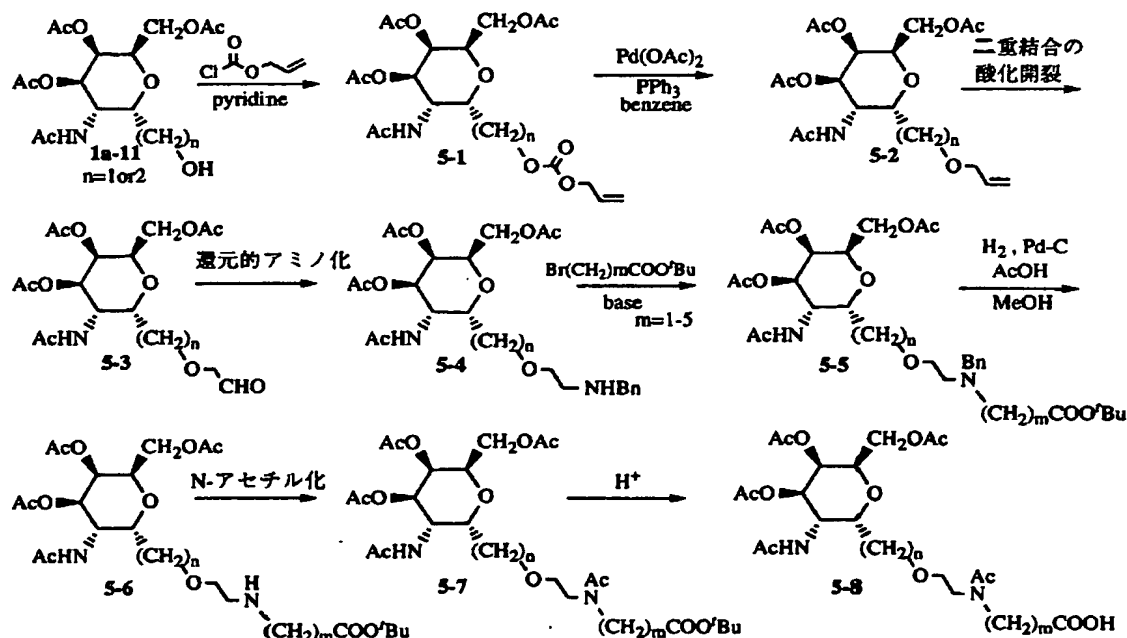
【0073】

中間体(1a-11)を出発原料として、ジフェニルジスルフィドよりチオフェニル誘導体(4-1)とした後、 $m$ -クロロ過安息香酸( $\text{mCPBA}$ )による酸化反応にて、スルフェニル誘導体(4-2)を得ることが出来る。アミン存在下加熱することによりオレフィン体(4-3)を得た後、経路1と同様に、酸化還元反応を行いメチルアルコール体(4-5)を得ることが出来る。

## 5) 化合物(5-8)の合成：経路5

【0074】

## 【化 26】



【 0 0 7 5 】

中間体(1a-11)より、F.Guribeらの方法 (Tetrahedron Lett.,1981,22,3591-3594.) により、アリル基の導入を行いアリルエーテル体(5-2)を得る。アリルエーテル体(5-2)のオレフィン部をオゾン酸化、あるいは過ヨウ素酸ナトリウム存在下四酸化オスミウム等により酸化反応を行いアルデヒド体(5-3)とする。アルデヒド体(5-3)はPeni Ray らの方法(Tetrahedron Lett.,1997,38,3487-3490.)に従い、アミン(例えばベンジルアミン)との還元的N-アルキル化反応を行いアミン体(5-4)とした後、ハロゲン化エステル(例えばブロム酢酸t-ブチル)との縮合を行い、エステルユニットの導入を行い(5-5)を得る。続いてメタノール中10%パラジウム-活性炭素により脱ベンジル化を行い(5-6)を得る。得られた(5-7)は経路2と同様にアセチル化、脱保護を行い(5-8)とすることが出来る。

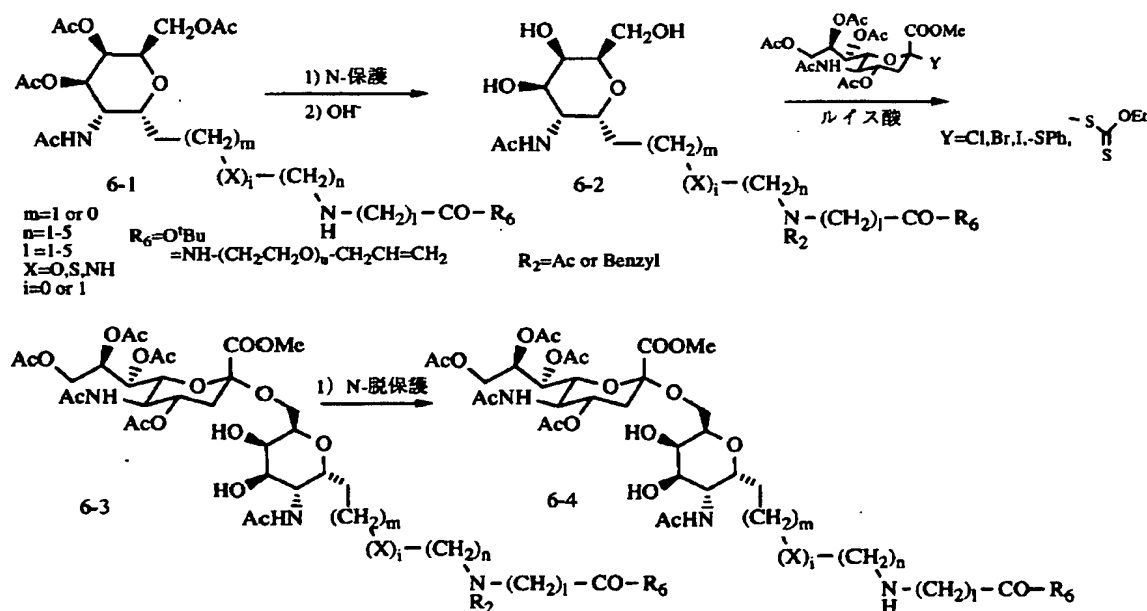
## 6) シアル酸誘導体の合成：経路6

一般式(1)の化合物において、シアル酸誘導体を有する化合物は次の方法にて合成することができる。

## (i) 経路6-a

【 0 0 7 6 】

【 化 2 7 】



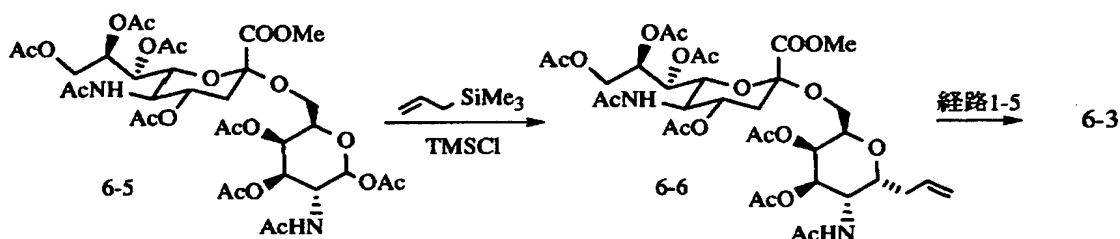
【 0 0 7 7 】

すなわち、アミン体(6-1)のアミン部の保護、脱アセチル化により誘導した(6-2)に、S.J.Danishefskyらの方法に従い(J.A.C.S 121,2662-2673,1999)シアル酸とのグルコシル化反応によりシアル酸誘導体(6-3)を得る。なお、グリコシル化反応の脱離基はこれに限らない。こうして得たシアル酸誘導体(6-3)は、アミン部の脱保護によりクラスター原料となる化合物(6-4)へと変換できる。

(ii) 経路 6-b

【0078】

【化28】



【0079】

すなわち、既知化合物(6-5)に対し、アリルトリメチルシランをトリメチルシリルクロリド(TMSCl)存在下作用させると化合物(6-6)が得られる。(例えば、O.R.Martin, Synlett, 1991, 702) 化合物(6-6)は経路1～経路5と同様にシアル酸誘導体(6-3)へ導くことが出来る。なお、この反応はシアル酸とシアリダーゼを利用する酵素反応でも合成する事が出来る(例えば、C.Pauison, J.Am.C hem.Soc., 1990, 112, 9308-9309)

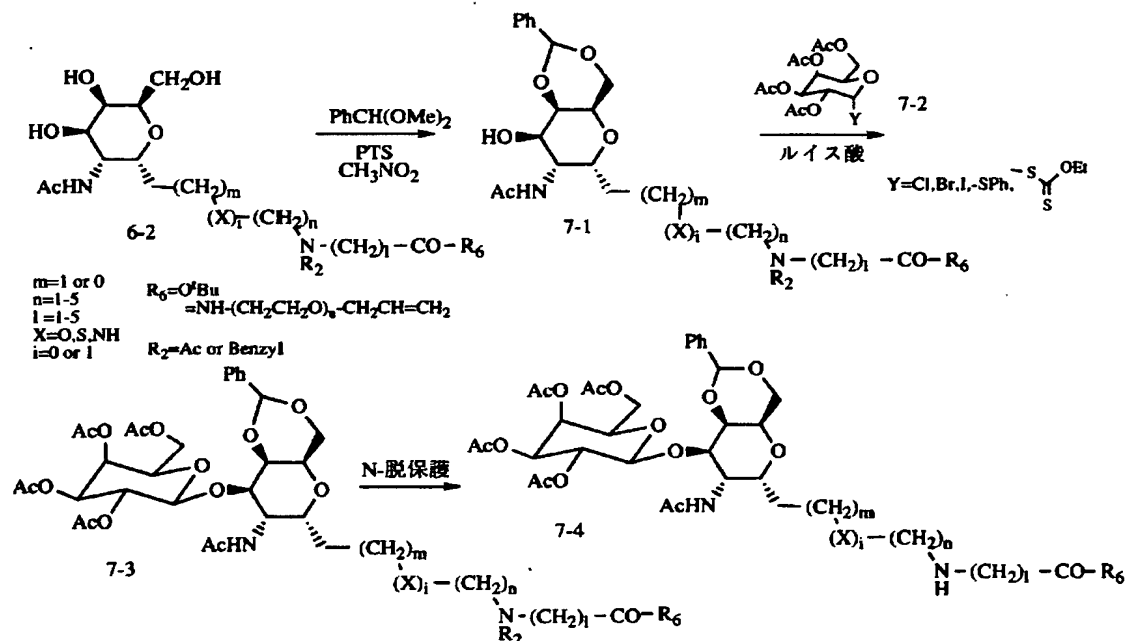
7) ガラクトース誘導体の合成：経路 7

一般式(1)の化合物において、ガラクトース誘導体を有する化合物は次の方法にて合成することができる。

(i) 経路 7-a

【0080】

【化 29】



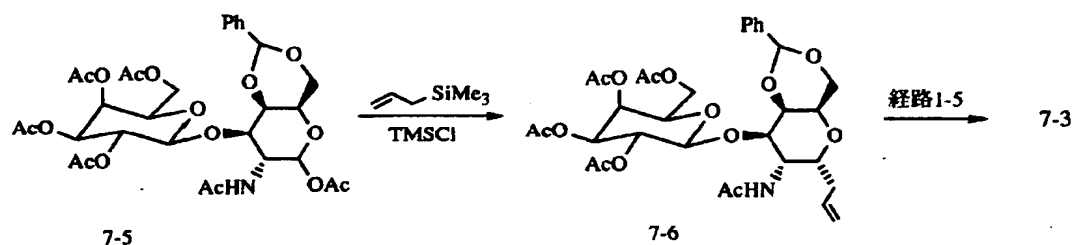
【0081】

すなわち、経路 6-b で得た化合物 (6-2) の水酸基の保護を行い化合物 (7-1) とした後、F.Kong らの方法 (Tetrahedron Lett. 39, 1937-1946, 1998) に従い例えばアセトブロモガラクトース (7-2) とのグルコシル化反応を行い、ガラクトース誘導体 (7-3) を得る。なお、グリコシル化反応の脱離基はこれに限らない。こうして得たガラクトース誘導体 (7-3) は、アミン部の脱保護によりクラスター原料となる化合物 (7-4) へと変換できる。

(ii) 経路 7-b

【0082】

【化 30】



【0083】

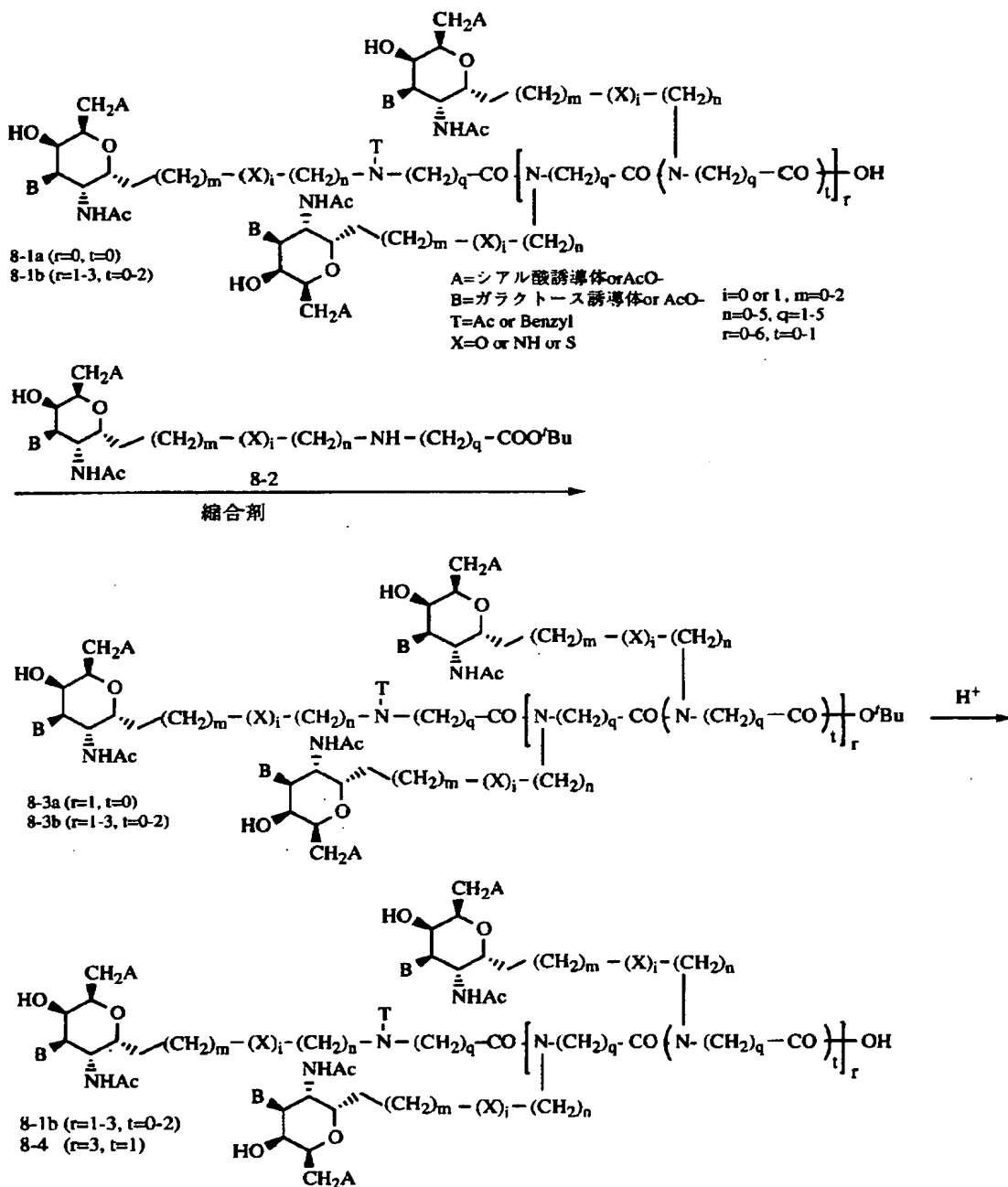
すなわち、既知化合物(7-5)に対し、アリルトリメチルシランをトリメチルシリルクロリド(TMSCl)存在下作用させると化合物(7-6)が得られる。(例えば、T.Mukaiyama, Chem. Lett., 1984, 152) 化合物(7-6)は経路1～経路5と同様にしてガラクトース誘導体(7-3)へ導くことが出来る。なお、この反応はガラクトースとガラクトシダーゼを利用する酵素反応でも合成する事が出来る(例えば、C.Pauison, J. Am. Chem. Soc., 1990, 112, 9308-9309)

#### 8) クラスター誘導体の合成：経路8

一般式(1)で示される化合物において、クラスター誘導体は次の方法にて得ることができる。

【0084】

【化 3 1】



【0085】

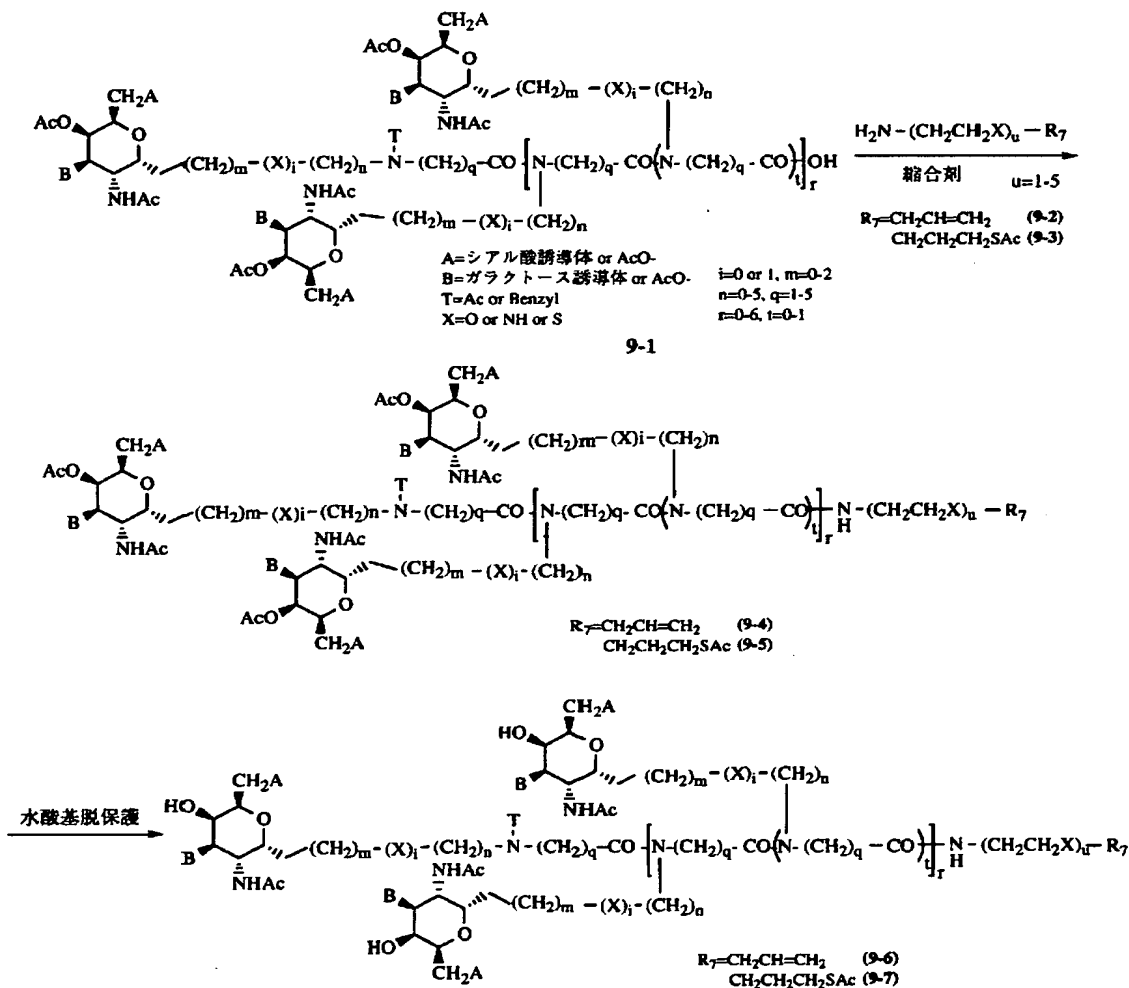
すなわち、カルボン酸(8-1a)とアミン体(8-2)をR.Royらの方法 (Tetrahedron Lett.38,13487-3490,1997) によりアミド結合を行いエステル体(8-3a)を得る。化合物(8-3a)のエステルの脱保護を行い、カルボン酸(8-1b)とした後、再度アミン体(8-2)とアミド結合を行い(8-3b)を得る。化合物の(8-3a,b)のエステルの脱保

護行いカルボン酸(8-1b,8-4)を得る。

9) ハブテンとリンカー部の結合：経路 9

【0086】

【化32】



【0087】

経路 2～経路 8 で合成したカルボン酸(9-1)と対応するリンカー(9-2又は9-3)との縮合をPeni Royらの方法 (Tetrahedron Lett.,1997,38,3487-3490.) により(9-4又は9-5)を得る。また、N, N' -ジシクロヘキシルカルボジイミドやS.J. Danishefskyらの方法 (J.Am.Chem.Soc.,1998,120,12474-12485.) 2-イソブチル-1-イソブトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリンなどの縮合剤を用いても行うことができる。更に、水酸基の保護基を脱保護することにより、化合物(9-6)、化合物(9-7)を得ることができる。

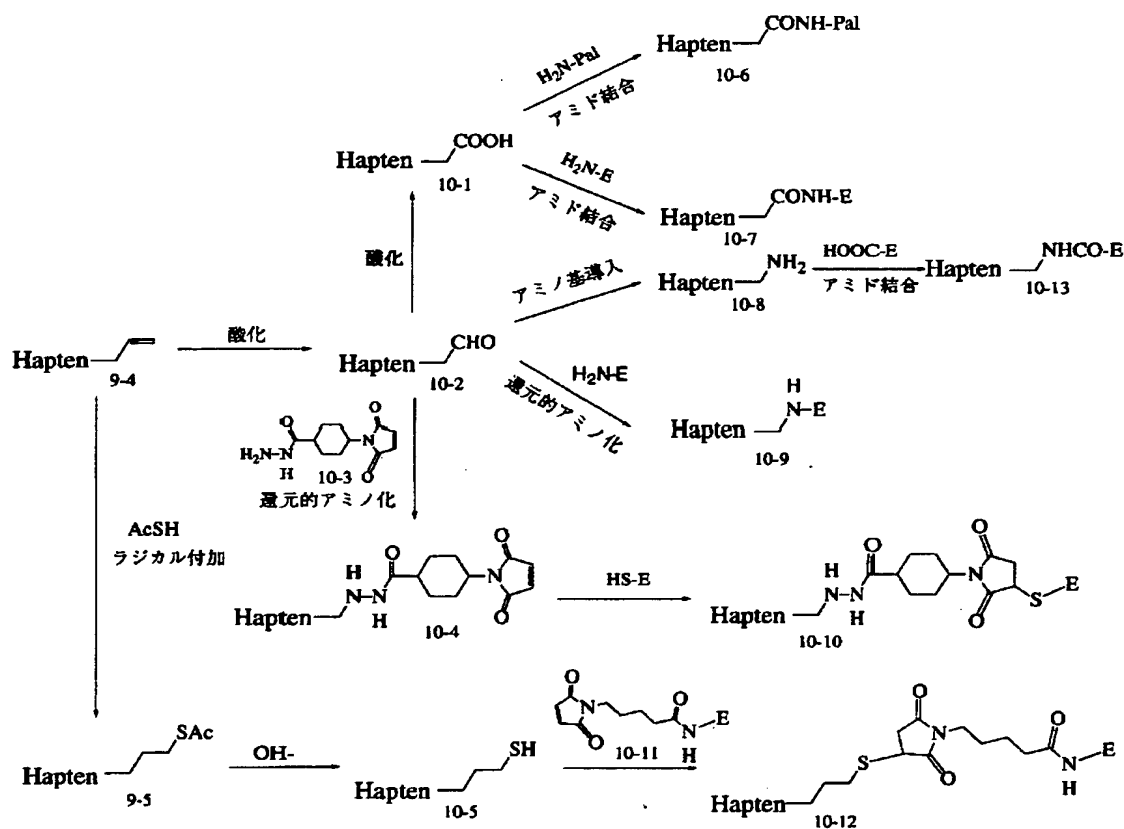


## 10) ハプテンとキャリアーとの結合：経路10

経路9で合成した種々のC-グリコペプチドにリンカー部を結合させた化合物（ハプテン）は、既存の方法を用いて種々のキャリアー（担体）と結合することが出来るが、ハプテン部はこれに限定されない。

【0088】

【化33】



【0089】

タンパクとの結合は、ハプテン(9-4)のオレフィン部をアルデヒドへ酸化し化合物(10-2)とした後、P.L.Livingstonらの方法 (Glycoconjugate Journal 15, 217-221, 1998) に従って pH 7.2 リン酸緩衝液中シアノヒドロホウ素化ナトリウムにて対応するタンパク質のアミノ基との還元的N-アルキル化反応を行い化合物(10-9)とする方法と、S.F.Slovinらの方法 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, 5710-5715, 1999) に従い、ハプテン(9-4)をマレイミド誘導体(10-4)とした後、タンパク中のチオール部とのカップリングを行い化合物(10-10)を得る、あるいはKoh

no T.らの方法 (J.Clin.Lab.Anal.,10,91,1999) に従いハプテン(9-4)をチオアセチル化して(9-5)とするか、化合物(9-5)と、マレイミド誘導体化したタンパクと結合させることにより目的とする化合物(10-12)を得ることが出来る。

## 【0090】

更に、化合物(10-1)のカルボン酸とタンパク中のアミン部、或は化合物(10-8)のアミン部とタンパク中のカルボン酸部とのアミド結合によって、それぞれ化合物(10-7)、(10-13)を得ることが出来る (R.U.Lemieux,J.Am.Chem.Soc.,1975,97,4076)。また、パルミトイル誘導体との結合は、S.J.Danishefskyらの方法 (J.Am.Chem.Soc.,121,2662-2673,1999) に従い、化合物(10-1)のカルボン酸とパルミトイル誘導体のアミン部とのアミド縮合により行い化合物(10-6)を得ることが出来る。なお、式中のHaptenは化合物(9-4)を表し、またEは前記と同じ意味である。p a l はパルミトイル誘導体を表す。

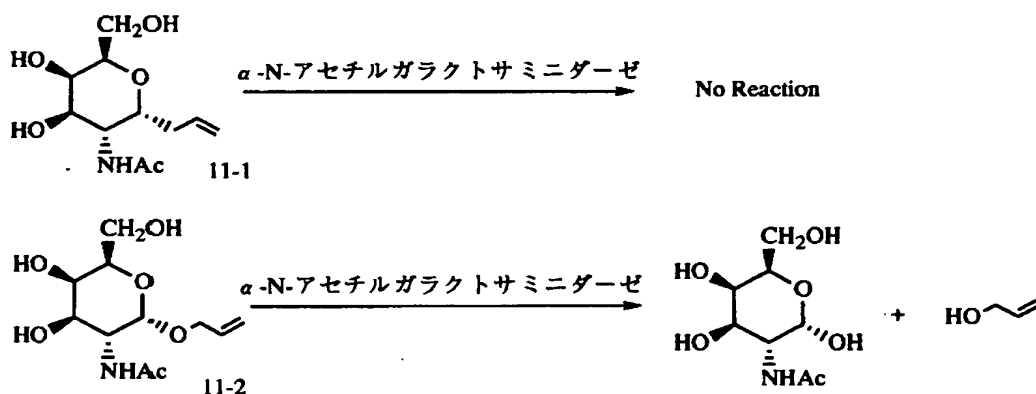
## 【0091】

(生物学的安定性試験)

一般式(1)のアグリコン部としてアリル基すなわちアリル体(11-1,11-2)を用いたグリコシダーゼすなわち $\alpha$ -N-アセチル-D-ガラクトサミニダーゼに対する生物学的安定性を、Mark von Itzsteinらの方法 (Org.Lett.,1999,1,443-446) に従い試験した。

## 【0092】

## 【化34】



## 【0093】

酵素； $\alpha$ -N-アセチル-D-ガラクトサミニダーゼ ヤリイカ製 0.32 unit (1.69 unit/ml 0.1% BSAを含む 0.5M クエン酸ナトリウム緩衝液)

溶媒；クエン酸緩衝液 (pD=3) 0.6 ml

温度；35℃

操作；NMR用サンプルチューブに基質 2 mg を量り取り、クエン酸ナトリウム緩衝液 0.6 ml、酵素 0.32 unit を加え、35℃にて放置し、一定時間ごとにNMRを測定した。

この試験の結果の基質残存率 (%) を表 29 に示す。

【0094】

【表 29】

時間 基質	2	4	6	8	10	12	18	24
11-2	89	79	68	57	50	45	40	22
11-1	100	100	100	100	100	100	100	100

【0095】

この表から明らかなように、比較として用いたO-グリコジド結合を有するアリルエーテル体が、速やかに加水分解を受け24時間後において78%が分解したのに対し、代謝安定性を目指しエーテル結合を炭素-炭素結合に変えた基質(11-1)は、予想通り酵素による影響を受けず、24時間後においても全く分解物の生成は認められなかった。

【0096】

本発明の一般式(1)で示される化合物を有効成分として含有する医薬組成物1種又は2種以上を有効成分としてヒトに投与することができる。さらに一般式(1)で示される化合物を利用したモノクロナール抗体もヒトに投与することができる。また本発明の化合物は、そのまま或いは公知の製剤技術により、希釈剤、賦形剤を加えて、錠剤、顆粒剤、坐剤、注射剤、注入剤、吸入剤、エアロゾル剤、塗布剤、点眼剤、点鼻剤、リボゾーム製剤などに製剤化されることができ

る。さらに一般式(1)で示される化合物を利用したモノクローナル抗体もヒトに投与することができる。具体的な本発明化合物の投与量、投与回数は、患者の症状、年齢、体重等により適量が決定される。

## 【0097】

## (免疫方法及び抗血清の分離)

糖蛋白質抗原(例えば1mg)をリン酸緩衝生理食塩水(例えば1ml)に懸濁し、等量のアジュバント(例えばフロイントの完全アジュバント、フロイントの不完全アジュバント、BCGなど)と混合し、免疫用ワクチンとした。6週齢のBalb/c雌性マウスに、精製したワクチン200 $\mu$ l/マウスを、2週間間隔で3回皮下投与した。最終投与の1週間後に、麻酔下にて腹部大動脈から採血し、1,200 $\times$ gで20分間遠心分離して得られた血清を抗血清とした。

## (抗体価の測定)

96wellのマイクロタイタープレートにTn抗原を固相化し、血清中のIgG抗体価およびIgM抗体価をそれぞれ、ウマ抗マウスIgG抗体とヤギ抗マウスIgM抗体を2次抗体として用いたELISA法で検出した。また、ヒト大腸癌細胞株であるLS-174T細胞を96wellのマイクロタイタープレートで培養し、メタノール固定したものを固相化抗原として、上記同様に血清中のIgG抗体価およびIgM抗体価を求めた。この試験を、下記の化学式の各化合物について行なった。

## 【0098】

【化 3 5】

化合物 No.	構 造 式	化合物 No.	構 造 式
1		3	
4		5	
6		12	
15		33	

【0099】

各化合物について、ワクチン接種後の血清中 I g G 抗体価の推移（固相化 T n 抗原を用いた評価）を表 3 0 に、ワクチン接種後の血清中 I g M 抗体価の推移（固相化 T n 抗原を用いた評価）を表 3 1 に、またワクチン接種後の血清中 I g G 抗体価と I g M 抗体価の推移（固相化 L S - 1 7 4 T 細胞を抗原として用いた評価）を表 3 2 にそれぞれ示す。

【0100】

【表 3 0】

			1st immunization	2nd immunization	3rd immunization
化合物番号	投与量	Adjuvant	IgG	IgG	IgG
1	10 $\mu$ g	BCG	Not tested	Not Tested	2667 $\pm$ 3233
3	10 $\mu$ g	BCG	800 $\pm$ 0	2160 $\pm$ 1431	4960 $\pm$ 4879
5	10 $\mu$ g	BCG	Not tested	Not tested	2640 $\pm$ 1252
6	10 $\mu$ g	BCG	200 $\pm$ 200	1600 $\pm$ 980	7680 $\pm$ 10207
12	1 $\mu$ g	BCG	600 $\pm$ 283	1920 $\pm$ 1213	7680 $\pm$ 10207
15	10 $\mu$ g	BCG	560 $\pm$ 358	2080 $\pm$ 1073	6400 $\pm$ 5879
33	1 $\mu$ g	BCG	200 $\pm$ 346	1760 $\pm$ 1315	6880 $\pm$ 10516

【0 1 0 1】

【表 3 1】

			1st immunization	2nd immunization	3rd immunization
化合物番号	投与量	Adjuvant	IgM	IgM	IgM
1	10 $\mu$ g	BCG	Not tested	Not tested	1333 $\pm$ 462
3	10 $\mu$ g	BCG	40 $\pm$ 89	1280 $\pm$ 1213	2920 $\pm$ 3257
5	10 $\mu$ g	BCG	Not tested	Not tested	1040 $\pm$ 537
6	10 $\mu$ g	BCG	0 $\pm$ 0	360 $\pm$ 297	600 $\pm$ 616
12	1 $\mu$ g	BCG	160 $\pm$ 358	2880 $\pm$ 716	1600 $\pm$ 980
15	10 $\mu$ g	BCG	100 $\pm$ 173	960 $\pm$ 358	5140 $\pm$ 2817
33	1 $\mu$ g	BCG	0 $\pm$ 0	660 $\pm$ 313	1860 $\pm$ 2617

【0 1 0 2】

【表 3 2】

化合物番号	投与量	Adjuvant	IgG	IgM
1	10 $\mu$ g	BCG	2400 $\pm$ 1131	1520 $\pm$ 1073
3	10 $\mu$ g	BCG	800 $\pm$ 0	2160 $\pm$ 1431
5	10 $\mu$ g	BCG	640 $\pm$ 590	1120 $\pm$ 438
6	10 $\mu$ g	BCG	1120 $\pm$ 1242	1200 $\pm$ 560
33	1 $\mu$ g	BCG	1520 $\pm$ 1073	1440 $\pm$ 358

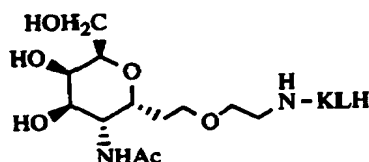
【0 1 0 3】

## (抗体依存性細胞介在性細胞障害反応 (ADCC 反応))

抗体依存性細胞介在性細胞障害反応の標的細胞として LS-174T 細胞を、効果細胞としてヒト末梢血からフィコール比重遠心法によって分離した単核細胞を用いた。すなわち、96well のマイクロタイタープレートに LS-174T 細胞を  $1 \times 10^3$  cells/well /  $50 \mu\text{l}$  となるように播種し、 $^{51}\text{CrCl}_2$   $0.5 \mu\text{Ci}$ /well を添加して、1 時間培養した。細胞を洗浄し、上記抗血清  $10 \mu\text{g}$  および単核細胞浮遊液  $1 \times 10^5$  cells/well /  $50 \mu\text{l}$  を添加して、さらに 4 時間培養した。培養上清を分取し、上清中に遊離した  $^{51}\text{Cr}$  の放射活性をガンマカウンターで測定した。遊離した  $^{51}\text{Cr}$  量を指標として、細胞障害性を評価した。その結果を表 33 に示す。

【0104】

【表 33】



Dilution	cpm/1000cells
200	913
400	685
800	318
1600	281
3200	103
6400	46

【0105】

## 【実施例】

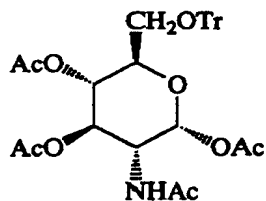
以下、実施例及び参考例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例に何ら限定されるものではない。

## 参考例 1

2-アセチルアミド-1, 3, 4-トリ- $\text{O}$ -アセチル-6- $\text{O}$ -トリフェニルメチル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-グルコピラノースの製造 (1a-2)

【0106】

【化36】



【0107】

N-アセチルグルコサミン 200 g (0.90 mol)、トリチルクロリド 250 g (0.90 mol) のピリジン (363 ml) 溶液を 85℃ にて加熱攪拌し溶解させ、無水酢酸 280 ml (2.97 mol) を加えた後、室温で 23 時間攪拌した。反応液を、氷水-酢酸に徐々に注ぎ 3 時間攪拌した後、吸引濾取、結晶を水で洗浄し、粗トリチル体 (400 g, 75%) を得た。

MS(m/e): 590, 531, 452, 243, 165.

IR( $\text{cm}^{-1}$ )<sub>neat</sub>: 3364, 1749, 1656, 1218.

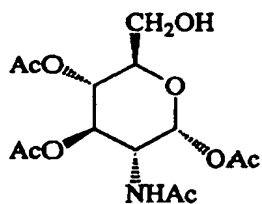
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 3.02 (1H, dd,  $J=10.8, 3.9\text{Hz}$ ), 3.27 (1H, dd,  $J=10.3, 2.0\text{Hz}$ ), 3.87 (1H, ddd,  $J=9.3, 2.0, 2.0\text{Hz}$ ), 4.54 (1H, ddd,  $J=11.2, 9.3, 3.9\text{Hz}$ ), 5.17 (1H, dd,  $J=11.2, 9.8\text{Hz}$ ), 5.35 (1H, dd,  $J=9.8, 9.8\text{Hz}$ ), 5.53 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.29 ((1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ), 7.31-7.17 (9H, m), 7.41-7.43 (6H, m).

#### 参考例 2

2-アセチルアミド-1, 3, 4-トリ- $\text{O}$ -アセチル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-グルコピラノースの製造 (1a-3)

【0108】

【化37】



【0109】

参考例 1 で得たトリチル体 168 g のエーテル (420 ml) 溶液に、室温で



ぎ酸 4 2 0 m l を加えた後 7 時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水に注ぎ、炭酸水素ナトリウムにより中和した後エーテルを除去し析出結晶を濾過した後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去し粗アルコール (4 6 g, 4 6 %) を得た。

MS(m/e): 347, 304, 228, 114.

IR( $\text{cm}^{-1}$ )neat: 3280, 3076, 1749, 1665, 1221.

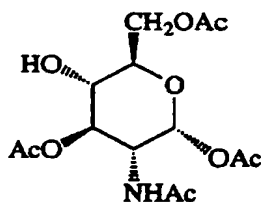
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.91(3H, s), 2.04(3H, s), 2.16(3H, s), 3.55(1H, dd,  $J=12.8, 4.4$  Hz), 3.66(1H, dd,  $J=12.8, 2.2$ Hz), 3.78(1H, ddd,  $J=10.1, 4.3, 2.2$ Hz), 4.43(1H, ddd,  $J=10.9, 9.0, 3.6$ Hz), 5.14(1H, t,  $J=9.7$ Hz), 5.25(1H, dd,  $J=10.8, 9.6$ Hz), 5.76(1H, d,  $J=9.0$ Hz), 6.15(1H, d,  $J=3.6$ Hz).

### 参考例 3

2-アセチルアミド-1, 3, 6-トリ- $\text{O}$ -アセチル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-グルコピラノースの製造 (1a-4)

【0 1 1 0】

【化 3 8】



【0 1 1 1】

参考例 2 で得た一級アルコール 8 1 g (0. 2 3 m m o l) のトルエン (1 6 0 0 m l) 溶液に酢酸 1 6 m l を加え、8 0  $^{\circ}\text{C}$  にて 1 5 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、無色油状の目的物 (9 9 g, 5 8 %) を得た。

MS(m/e): 347, 304, 262, 228, 114.

IR( $\text{cm}^{-1}$ )neat: 3370, 3010, 1737, 1659, 1230.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.93(3H, s), 2.13(3H, s), 2.17(3H, s), 3.70(1H, dd,  $J=9.8, 3.5$  Hz), 3.84(2H, d,  $J=3.5$ Hz), 3.90(1H, dd,  $J=9.8, 9.2$ Hz), 4.30(1H, ddd,  $J=11.1, 9.0, 3.7$

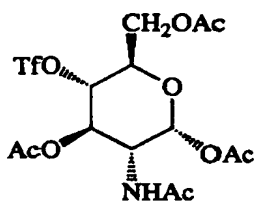
Hz), 5.12 (1H, dd, J=11.1, 9.2Hz), 5.71 (1H, d, J=9.0Hz), 6.11 (1H, d, J=3.6Hz).

#### 参考例 4

2-アセチルアミド-1, 3, 6-トリ-*O*-アセチル-4-トリフルオロメタンスルホニル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-グルコピラノースの製造 (1a-5)

【0112】

【化39】



【0113】

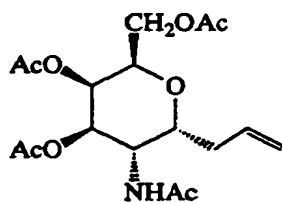
参考例3で得たアルコール5.0g (14.3mmol)の塩化メチレン(50ml)溶液に、ピリジン5mlを加えた後、-40℃にてトリフルオロメタンスルホン酸無水物3.1ml (18.7mmol)を滴下し、同温で2時間攪拌した。反応終了後、氷水中に注ぎ、塩化メチレンで抽出し、有機層を10%塩酸で洗浄、無水硫酸ナトリウムで脱水後有機層を減圧留去し、無色油状の目的物(7.83g)を得た。

#### 参考例 5

3-(2-アセトアミド-3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-1-プロペンの製造 (1a-8)

【0114】

【化40】



【0115】

N-アセチルガラクトサミン(2.0g, 9.0mmol)をナスフラスコに入れた後、氷冷下塩化アセチルを滴下した後室温にて14時間攪拌した。反応終

了後、反応液を氷水中に注ぎクロロホルムにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和後、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、溶媒を減圧留去して無色油状の目的物（3.3 g、99.9%）を得た。ここで得た化合物 3.3 g（9.0 mmol）のトルエン溶液にアルゴン下、アリルトリブチル錫（8.5 ml）と 2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル（AIBN）（0.25 g）を加え 80℃にて 6 時間加熱撹拌した。反応終了後、室温まで冷却した後溶媒を減圧留去し残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（BW-200、酢酸エチル：n-ヘキサン=4：1）にて精製し、無色油状物の目的物（0.85 g、25.4%）を得た。

MS(m/e): 371, 330, 210, 150, 101, 59.

IR( $\text{cm}^{-1}$ )<sub>neat</sub>: 3290, 3071, 1746, 1658, 1020.

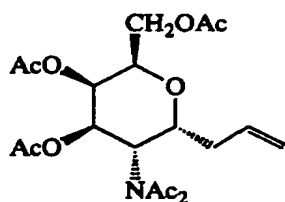
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 1.47(3H, s), 1.63(3H, s), 1.66(3H, s), 1.67(3H, s), 1.99(1H, m), 2.19(1H, m), 3.94(1H, m), 4.26(1H, dd,  $J=3, 5\text{Hz}$ ), 4.37(2H, m), 4.83(1H, m), 5.00(2H, m), 5.17(1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.43(1H, t,  $J=3\text{Hz}$ ), 5.68(1H, m), 6.19(1H, s).

#### 参考例 6

3-(2-ジアセトアミド-3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-1-プロペンの製造 (1a-9)

【0116】

【化 4 1】



【0117】

参考例 5 で得た化合物 1.5 g（4.0 mmol）に酢酸イソプロペニル（15 ml）と p-トルエンスルホン酸-水和物（20 mg）を加え 55℃にて 4.2 時間加熱撹拌した。反応終了後、室温まで冷却した後トリエチルアミン（0.1 ml）を加え 15 分撹拌した後反応液を濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（BW-200、酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1）にて精製し

、無色油状物のジアセチル体 (1.0 g、60.0%) を得た。

MS(m/e): 413, 372, 330, 270, 210, 179, 150, 126, 101, 59.

IR( $\text{cm}^{-1}$ ) KBr: 3050, 1749, 1668, 1233, 780

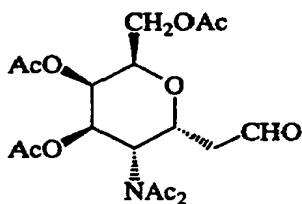
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.95(3H, s), 2.03(3H, s), 2.16(3H, s), 2.17(1H, m), 2.39(3H, s), 2.75(1H, m), 4.05(2H, m), 4.15(2H, m), 4.61(1H, dd,  $J=4, 8\text{Hz}$ ), 5.11(2H, m), 5.50(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 5.75(1H, m), 5.95(1H, dd,  $J=3, 11\text{Hz}$ ).

#### 参考例 7

3-(2-アセトアミド-3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-1-アセトアルデヒドの製造 (1a-10)

【0118】

【化42】



【0119】

参考例 6 で得た化合物 0.74 g (1.78 mmol) のテトラヒドロフラン 10 ml (THF) 溶液に  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml)、過ヨウ素酸ナトリウム 1.9 g (8.91 mmol) を加え、アルゴン下 4% 四酸化オスニウム水溶液 (0.2 ml) を加え室温にて 4 時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、溶媒を減圧留去して無色油状のアルデヒド体 (0.77 g、98.0%) を得た。

IR( $\text{cm}^{-1}$ ) neat: 1746, 1371, 1230, 1054, 665.

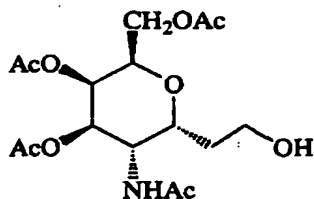
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.95(3H, s), 2.04(3H, s), 2.16(3H, s), 2.37(6H, s), 2.85(1H, m), 3.17(1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ ), 4.11(3H, m), 4.75(2H, m), 5.54(1H, m), 5.81(1H, dd,  $J=3.5, 11\text{Hz}$ ), 9.67(1H, s).

#### 参考例 8

3-(2-アセトアミド-3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-1-エタノールの製造 (1a-11)

【0120】

【化43】



【0121】

参考例7で得た化合物0.77g (1.85mmol) のメタノール (10m l) 溶液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム0.1g (2.78mmol) を加えた後10分攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニア溶液を加えた後塩化メチレンにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、溶媒を減圧留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (BW-200、酢酸エチル：メタノール=10：1) にて精製し、無色油状物の目的物 (0.25g、36.0%) を得た。

MS(m/e): 357(M<sup>+</sup>), 316, 238, 183, 141, 101, 59.

IR(cm<sup>-1</sup>)neat: 1743, 1680, 1398, 1236.

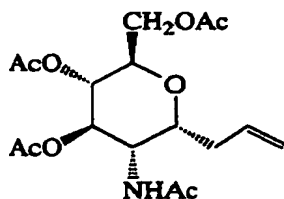
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60(1H, m), 1.95(1H, m), 2.00(3H, s), 2.09(3H, m), 2.10(3H, s), 2.12(3H, s), 3.17(1H, dd, J=3, 8Hz), 3.76(2H, m), 4.05-4.18(3H, m), 4.42(3H, m), 5.32(1H, t, J=3Hz), 5.73(1H, d, J=8Hz).

参考例9

3-(2-アセチルアミド-3, 4, 6-トリ-*O*-アセチル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-1-プロペンの製造 (1b-2)

【0122】

【化44】



【0123】

N-アセチルグルコサミン 100 g (0.45 mol) に氷冷下で、塩化アセチル 200 ml (2.8 mol) を加え 23 時間攪拌した。反応終了後、反応液をクロロホルムで抽出後、氷水に注ぎ 10 分間攪拌した後、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し残留物にエーテルを加え析出結晶を濾取し無色固体の目的物 (117 g, 71%) を得た。クロリド体 78 g (0.21 mol) の THF (400 ml) 溶液に、アリルトリブチル錫 198 ml (0.64 mol)、AIBN 3.4 g (0.02 mol) を加え、アルゴン置換した後、80℃にて 16 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=4:1) にて精製しアリル体を含む混合物 (1.62 g) を得た。得られた混合物のアセトン (10 ml) 溶液に、1%塩酸 6 ml を加え 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣をクロロホルム (30 ml) で抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=4:1) にて精製し、無色固体の目的物 (73 g, 92%) を得た。

MS(m/e):371,330,312,210,126.

IR( $\text{cm}^{-1}$ )<sub>neat</sub>:3290,3071,1746,1658,1020.

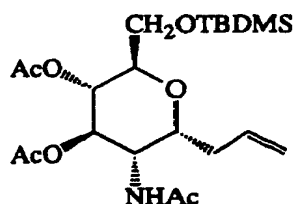
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ :1.47(3H,s),1.63(3H,s),1.66(3H,s),1.67(3H,s),1.99(1H,m),2.19(1H,m),3.94(1H,m),4.26(1H,dd,J=3,5Hz),4.37(2H,m),4.38(1H,m),5.01(2H,m),5.17(1H,d,J=7Hz),5.43(1H,t,J=3Hz),5.68(1H,m),6.19(1H,s).

#### 参考例 10

3-(2-アセチルアミド-3,4-ジ- $\text{O}$ -アセチル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-1-プロペンの製造 (1b-4)

【0124】

## 【化 45】



## 【0125】

参考例 9 で得たアセタート 73 g (0.20 mmol) のメタノール (400 ml) 溶液に、氷冷下でナトリウムメトキシド 5 g (0.95 mmol) を加えた後 90 分間攪拌した。反応終了後、反応液をアンバーライト IR-120 にて中和した後、樹脂を除去し濃縮して、無色固体の目的物 (54.8 g) を得た。トリオール 54.8 g (224 mmol) のジメチルホルムアミド (224 ml) 溶液に、氷冷下にてイミダゾール 30.8 g (448 mmol)、*t*-ブチルジメチルクロロシラン 40.5 g (268 mmol)、ジメチルアミノピリジン 2.7 g (22.4 mmol) を加え 35℃ にて 70 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注ぎ、クロロホルムにて抽出、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去しシリル体 (120 g) を得た。このシリル体にピリジン 108 ml (1.34 mol)、無水酢酸 84.7 ml (0.89 mol)、ジメチルアミノピリジン 13.7 g (0.11 mol) を加え、1 時間攪拌した。反応終了後、水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水後、有機層を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 2 : 1) にて精製し、無色油状のアルコール体 (33.4 g, 35%) を得た。

MS(m/e): 428, 386, 326, 117.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.84(9H, s), 1.92(3H, s), 2.00(3H, s), 2.02(3H, s), 2.03(3H, s), 2.18-2.25(1H, m), 2.33-2.39(1H, m), 3.69(2H, s), 4.04-4.20(3H, m), 4.93-5.11(4H, m), 5.71-5.86(2H, m).

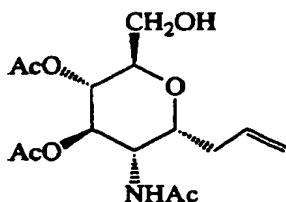
## 参考例 11

3 - (2 - アセチルアミド - 3, 4 - ジ - O - アセチル - 2 - デオキシ -  $\alpha$  -

D-グルコピラノシル) - 1-プロペンの製造 (1b-6)

【0126】

【化46】



【0127】

参考例10で得たシリル体10g (23.1mmol)のTHF (10ml)溶液に、酢酸30ml、水10mlを加え、30℃にて62時間攪拌した。反応終了後、水に注ぎ、クロロホルムにて抽出、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、無色固体のアルコール体 (7.5g, 100%) を得た。

MS(m/e): 330, 288, 268, 228, 126, 101.

IR( $\text{cm}^{-1}$ )KBr: 3352, 2926, 1734, 1656, 1233.

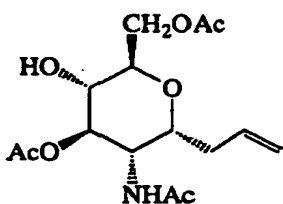
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.96(3H, s), 2.05(3H, s), 2.08(3H, s), 2.28-2.35(1H, m), 2.43-2.49(1H, m), 3.57-3.69(3H, m), 4.26-4.32(2H, m), 4.97(1H, dd,  $J=8.3, 8.3\text{Hz}$ ), 5.10-5.19(3H, m), 5.78-5.86(2H, m).

参考例12

3-(2-アセチルアミド-3, 6-ジ- $\text{O}$ -アセチル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-グルコピラノシル) - 1-プロペンの製造 (1b-7)

【0128】

【化47】





## 【0129】

参考例11で得た一級アルコール7.5g (23.1mmol) のトルエン (75ml) 溶液に酢酸0.75mlを加え、80℃にて18時間加熱撹拌した。反応終了後、反応液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、無色油状の目的物 (5.24g, 70%) を得た。

MS(m/e): 330, 228, 209, 168, 126, 101, 83.

IR( $\text{cm}^{-1}$ )<sub>neat</sub>: 3352, 1734, 1656, 1233.

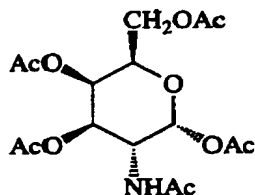
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.95(3H, s), 2.13(3H, s), 2.14(3H, s), 2.30-2.36(1H, m), 2.40-2.49(1H, m), 3.55-3.59(1H, m), 3.66-3.70(1H, m), 4.18(1H, dd,  $J=12.2, 2.9\text{Hz}$ ), 4.22-4.29(2H, m), 4.51(1H, dd,  $J=12.2, 4.9\text{Hz}$ ), 4.99(1H, dd,  $J=8.3, 9.7\text{Hz}$ ), 5.10-5.16(2H, m), 5.72-5.82(1H, m), 5.90(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ).

## 実施例1

2-アセチルアミド-1, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノースの製造 (1a-7)

## 【0130】

## 【化48】



## 【0131】

酢酸セシウム13.7g (71.5mmol) のジメチルスルホキシド (30ml) 溶液に、参考例4で得たトリフレート体7.83gのジメチルスルホキシド (15ml) 溶液を加え3時間撹拌した。反応終了後、反応液を減圧下濃縮した後、水を加え、塩化メチレンで抽出し無水硫酸ナトリウムで脱水後、有機層を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、無色油状の目的物 (3.4g, 61%) を得た。

MS(m/e): 389, 330, 287, 241, 114.

IR( $\text{cm}^{-1}$ )<sub>neat</sub>:1746,1656,1218,1128.

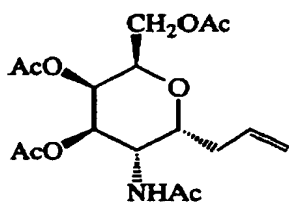
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ :1.88(3H,s),1.96(3H,s),1.97(3H,s),2.10(3H,s),3.99(1H,dd,J=11.2,6.6Hz),4.04(1H,dd,J=11.2,6.8Hz),4.20(1H,ddd,J=6.8,6.6,0.9Hz),4.63(1H,ddd,J=11.6,9.0,3.6Hz),5.14(1H,dd,J=11.7,3.2Hz),5.36(1H,dd,J=3.1,0.7Hz),5.82(1H,d,J=9.0Hz),6.15(1H,d,J=3.6Hz).

#### 実施例 2

3-(2-アセチルアミド-3,4,6-トリ- $\text{O}$ -アセチル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-1-プロペンの製造 (1a-8)

【0132】

【化49】



【0133】

参考例12で得たアルコール13.2g(40.1mmol)の塩化メチレン(130ml)溶液に、ピリジン13mlを加えた後、 $-40^\circ\text{C}$ にてトリフルオロメタンスルホン酸無水物8.1ml(48.1mmol)を滴下し、同温で4時間攪拌した。反応終了後、氷水中に注ぎ、塩化メチレンで抽出し、有機層を10%塩酸で洗浄、無水硫酸ナトリウムで脱水後、有機層を減圧留去し、無色油状のトリフレート体(16.1g)を得た。酢酸セシウム20.0g(104mmol)のジメチルスルホキシド(100ml)溶液に、トリフレート体16.1gのジメチルスルホキシド(60ml)溶液を加え3時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧下濃縮した後、水を加え、塩化メチレンで抽出、無水硫酸ナトリウムで脱水後、有機層を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し、無色固体の目的物(10.9g,84%)を得た。

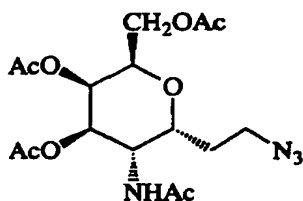
#### 実施例 3

2-(2-アセチルアミド-3,4,6-トリ- $\text{O}$ -アセチル-2-デオキシ

— $\alpha$ —D—ガラクトピラノシル)—1—エチルアジドの製造 (2-1a)

【0134】

【化50】



【0135】

参考例8で得たアルコール2.33g (6.22mmol)のTHF62ml溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)2.68ml (12.4mmol)、トリフェニルホスフィン3.25g (12.4mmol)を加えた後、氷冷下にてアゾジカルボン酸ジイソプロピル(DIAD)2.44ml (12.4mmol)を滴下し、1時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ベンゼン=1:1)により精製し、無色油状の目的物(1.92g, 77%)を得た。

MS(m/e):401,357,313,277,166,101.

IR( $\text{cm}^{-1}$ )*neat*:3244,3046,2092,1737,1656.

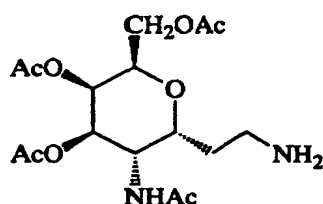
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :1.66-1.72(1H,m),1.83-1.89(1H,m),2.00(3H,s),2.07(3H,s),2.08(3H,s),2.12(3H,s),3.35-3.39(2H,m),4.02-4.12(2H,m),4.31-4.35(2H,m),4.45(1H,ddd, $J=8.3,8.3,4.9\text{Hz}$ ),5.14(1H,dd, $J=8.8,3.4\text{Hz}$ ),5.33(1H,dd, $J=3.4,3.4\text{Hz}$ ),6.23(1H,d, $J=8.3\text{Hz}$ ).

実施例4

2—(2—アセチルアミド—3,4,6—トリ—O—アセチル—2—デオキシ— $\alpha$ —D—ガラクトピラノシル)—1—エチルアミンの製造 (2-2a)

【0136】

【化 5 1】



【0 1 3 7】

実施例 3 で得たアジド体 982 mg (2.46 mmol) のメタノール 10 ml 溶液に、酢酸 0.1 ml 及び 10% Pd-C 98 mg を加え、水素雰囲気下で 88 時間攪拌した。反応終了後、反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) により精製し、無色油状の目的物 (662 mg, 72%) を得た。

MS(m/e): 374, 317, 256, 166, 115.

IR( $\text{cm}^{-1}$ )<sub>neat</sub>: 3280, 2932, 1740, 1656.

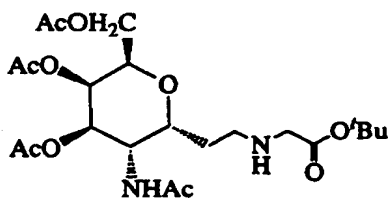
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.75-1.79(1H, m), 1.97-2.01(1H, m), 1.99(3H, s), 2.03(3H, s), 2.05(3H, s), 2.09(3H, s), 3.02-3.04(2H, m), 4.07(1H, dd,  $J=11.7, 4.4\text{Hz}$ ), 4.18-4.19(1H, m), 4.31-4.45(3H, m), 5.12(1H, dd,  $J=9.3, 3.4\text{Hz}$ ), 5.42(1H, dd,  $J=3.4, 3.4\text{Hz}$ ).

実施例 5

t-ブチル-2-( { 2-[2-アセチルアミド-3,4,6-トリ- $\text{O}$ -アセチル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル] エチル } アミノ) アセタートの製造 (2-3a)

【0 1 3 8】

【化 5 2】



【0 1 3 9】

実施例 4 で得たアミン 590 mg (1.58 mmol) のジクロロエタン 15.8 ml 溶液に、トリエチルアミン 0.33 ml (2.37 mmol)、ブromo 酢酸-*t*-ブチル 0.35 ml (2.37 mmol) を加え、60℃にて2時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)により精製し、無色油状のアミド体(225 mg, 27%)を得た。

MS(m/e):489,414,387,224,164,88.

IR( $\text{cm}^{-1}$ )*neat*:3328,1740,1656,1233.

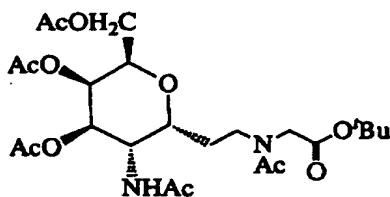
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ :1.54(9H,s),1.61-1.65(1H,m),1.96-1.98(1H,m),1.96(3H,s),2.02(3H,s),2.03(3H,s),2.10(3H,s),2.62-2.77(2H,m),3.28-3.37(2H,m),4.10(1H,dd,J=10.7,4.9Hz),4.16(1H,ddd,J=8.3,8.3,2.4Hz),4.22(1H,ddd,J=8.3,8.3,3.4Hz),4.24-4.32(1H,m),4.40(1H,dd,J=9.8,4.9Hz),5.12(1H,dd,J=9.8,2.9Hz),5.40(1H,dd,J=2.9,2.9Hz).

#### 実施例 6

*t*-ブチル 2-(N-{2-[2-アセチルアミド-3,4,6-トリ-*O*-アセチル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル]エチル}アセトアミノ)アセタートの製造(2-4a)

【0140】

【化53】



【0141】

実施例 5 で得たアミン 100 mg (0.205 mmol) のピリジン 1 ml 溶液に、無水酢酸 0.039 ml (0.410 mmol)、ジメチルアミノピリジン(DMAP) 12 mg (0.103 mmol) を加え1時間攪拌した。反応終了後、反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出後有機層を飽和硫酸銅水溶液、飽

和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水後、有機層を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝20：1）にて精製し、無色油状の目的物（100mg，92％）を得た。

MS(m/e):530,487,429,387,222,57.

IR( $\text{cm}^{-1}$ )<sub>neat</sub>:2968,1740,1650,1230.

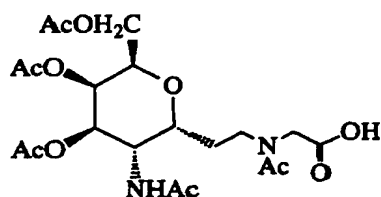
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$   $\delta$ :1.45(9H,s),1.73-1.77(1H,m),1.92-1.97(1H,m),1.97(3H,s),2.00(3H,s),2.03(3H,s),2.10(3H,s),2.16(3H,s),3.40-3.60(2H,m),3.89-4.30(6H,m),4.40-4.44(1H,m),5.07-5.14(1H,m),5.38-5.40(1H,m).

#### 実施例 7

2-(N-{2-[2-アセチルアミド-3,4,6-トリ-O-アセチル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル]エチル}アセトアミノ)酢酸の製造 (2-5a)

【0142】

【化54】



【0143】

実施例6で得たエステル90mg（0.17mmol）の塩化メチレン1ml溶液に、トリフルオロ酢酸0.2mlを加えた後3時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：酢酸＝18：2：1）にて精製し、無色油状の目的物（70mg，87％）を得た。

MS(m/e):474,429,314,222,69.

IR( $\text{cm}^{-1}$ )<sub>neat</sub>:1740,1370,1230.

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$   $\delta$ :1.76-1.82(1H,m),1.92-1.97(1H,m),1.99(3H,s),2.03(3H,s),2.11(3H,s),2.14(3H,s),2.17(3H,s),3.70-3.52(2H,m),4.00-4.30(6H,m),4.43-4.46(1H,m),5.08-5.14(1H,m),5.38-5.40(1H,m),5.43-4.46(1H,m),5.08-5.14(1H,m),

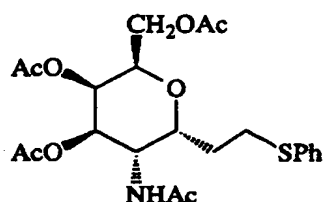
5.38-5.40(1H,m).

# 実施例 8

3-(2-アセチルアミド-3,4-トリ-*O*-アセチル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-1-フェニルチオエタンの製造 (4-1)

【0144】

【化55】



【0145】

参考例 8 で得た化合物 0.25 g (0.67 mmol) のピリジン溶液 (3.0 ml) にトリ-*n*-ブチルホスフィン (0.42 ml)、ジフェニルスルフィド (0.32 g) を加えアルゴン気流下 60℃ で 3 時間加熱攪拌した後、酢酸エチルエステルにて抽出し、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、溶媒を減圧留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (BW-200、酢酸エチル：*n*-ヘキサン=10:1) にて精製し、無色油状物としてチオフェニル体 (0.18 g、55.6%) を得た。

MS(m/e):467(M<sup>+</sup>).

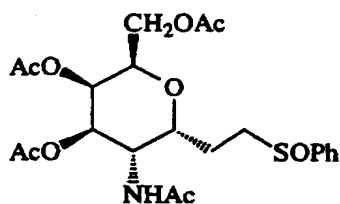
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :1.63(1H,m),1.94(3H,s),1.96(1H,m),2.03(3H,s),2.06(3H,s),2.56(3H,s),2.91(1H,m),3.24(1H,m),3.98(1H,m),4.51(2H,m),4.32(1H,m),4.42(2H,m),5.07(1H,dd,J=4,9Hz),5.29(1H,t,J=3Hz),5.55(1H,d,J=7Hz),7.21-7.38(5H,m).

# 実施例 9

3-(2-アセチルアミド-3,4-トリ-*O*-アセチル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-1-フェニルスルフェニルエタンの製造 (4-2)

【0146】

## 【化 5 6】



【0147】

実施例 8 で得た化合物 0.14 g (0.29 mmol) の塩化メチレン溶液 (2.0 ml) に  $m$ -クロロ過安息香酸の塩化メチレン溶液 (1.0 ml) を  $-78^{\circ}\text{C}$  で滴下した後 30 分撹拌した。反応液にジエチルエーテル (10 ml)、10% 水酸化ナトリウム溶液 (1 ml) を加え 15 分間撹拌した。有機層を分取し有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、溶媒を減圧留去して無色油状物として目的物 (0.15 g、99.8%) を得た。

MS(m/e): 483( $\text{M}^+$ ).

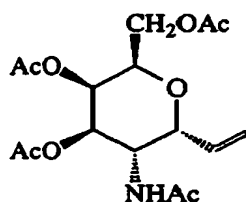
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.89(1H, m), 1.91(3H, s), 1.95(3H, s), 2.05(3H, s), 2.09(1H, m), 1.96(1H, m), 2.58(1H, m), 2.80(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.01(1H, m), 3.80(1H, m), 3.95-4.10(2H, m), 4.20(1H, m), 4.35(1H, m), 4.56(2H, m), 5.10(1H, dd,  $J=4, 9\text{Hz}$ ), 5.27(1H, t,  $J=3\text{Hz}$ ), 6.50(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.4-7.60(5H, m).

## 実施例 10

3-(2-アセチルアミド-3,4-トリ- $\text{O}$ -アセチル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-1-ビニレンの製造 (4-3)

【0148】

## 【化 5 7】



【0149】

実施例 9 で得た化合物 0.14 g (0.29 mmol) のトルエン溶液 (2.



0 ml) にジイソプロピルエチルアミン 0.09 ml (DIPEA) を加え加熱環流を 16 時間行った。反応終了後室温まで冷却した後、酢酸エチルエステルにて抽出し、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、溶媒を減圧留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (BW-200、酢酸エチル) にて精製し、無色油状物としてアリル体 (0.07 g、69.9%) を得た。

MS(m/e): 357(M<sup>+</sup>), 298, 255, 165, 101(BP), 59.

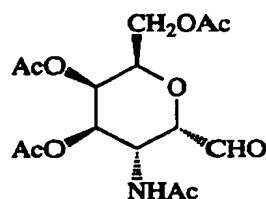
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.96(3H, s), 2.05(3H, s), 2.06(3H, s), 2.16(3H, s), 4.14(3H, m), 4.62(1H, m), 4.76(1H, m), 5.03(1H, dd, J=4, 10Hz), 5.35(1H, d, J=2Hz), 5.45(3H, m), 5.95(1H, m).

#### 実施例 11

3-(2-アセチルアミド-3,4-トリ-O-アセチル-2-デオキシ-α-D-グルコピラノシル)-1-カルバアルデヒドの製造 (4-4)

【0150】

【化58】



【0151】

実施例 10 で得た化合物 0.07 g (0.20 mmol) の THF (2 ml) 溶液に H<sub>2</sub>O (1 ml)、過ヨウ素酸ナトリウム 0.16 g (0.78 mmol) を加え、アルゴン気流下 4% 四酸化オスニウム水溶液 (0.01 ml) を加え室温にて 4 時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、溶媒を減圧留去して無色油状のアルデヒド体 (0.705 g、69.6%) を得た。

MS(m/e): 360(M<sup>+</sup>), 330, 300, 199, 139, 97(BP), 59.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.98(3H, s), 2.06(3H, s), 2.02(3H, s), 2.17(3H, s), 3.92(1H, t, J=7Hz), 4.20(2H, m), 4.59(1H, d, J=Hz), 4.80(1H, m), 5.09(1H, dd, J=3, 9Hz), 5.38(1H

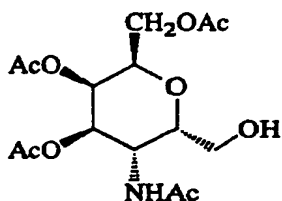
,d,J=3Hz),6.22(1H,d,J=9Hz),9.83(1H,s).

実施例 1 2

3-(2-アセチルアミド-3,4-トリ-*O*-アセチル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-1-メタノールの製造(4-5)

【0152】

【化59】



【0153】

実施例 1 1 で得た化合物 0.77 g (1.85 mmol) のメタノール (10 ml) 溶液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 0.1 g (2.78 mmol) を加えた後 10 分撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニア溶液を加えた後塩化メチレンにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、溶媒を減圧留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (BW-200、酢酸エチル:メタノール=10:1) にて精製し、無色油状物のアルコール体 (0.25 g、36.0%) を得た。

MS(m/e):362(M<sup>+</sup>),330,300,199,139,97(BP),59.

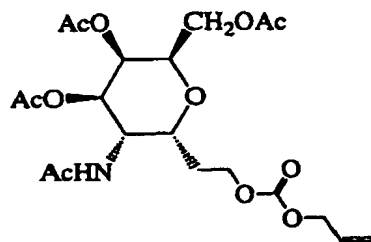
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :1.98(3H,s),2.06(3H,s),2.02(3H,s),2.17(3H,s),3.92(1H,t,J=7Hz),4.20(2H,m),4.59(1H,d,J=4Hz),4.80(1H,m),5.09(1H,dd,J=3,9Hz),5.38(1H,d,J=3Hz),6.22(1H,d,J=9Hz),9.83(1H,s).

実施例 1 3

3-(2-アセトアミド-3,4,6-テトラ-*O*-アセチル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-1-エチルビニルオキシホルメートの製造(5-1a).

【0154】

【化 60】



【0155】

参考例 8 で得た化合物 0.09 g (2.27 mmol) の THF (5 ml) 溶液にピリジン (1.0 ml) 存在下、0℃でクロロギ酸アリル 0.026 ml (2.50 mmol) を滴下後、室温にて 30 分撹拌した。反応終了後、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、溶媒を減圧留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (BW-200、酢酸エチル：ヘキサン = 4 : 1) にて精製し、無色油状物の目的物 (0.08 g、70.2%) を得た。

IR (cm<sup>-1</sup>)<sub>neat</sub>: 1743, 1392, 1245, 1020.

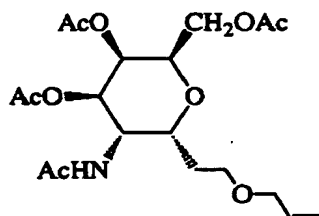
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.58 (1H, m), 1.99 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.12 (3H, s), 4.12 (2H, m), 4.19-4.35 (4H, m), 4.38 (1H, m), 4.48 (1H, m), 4.62 (2H, d, J=6Hz), 5.13 (1H, dd, J=3, 8Hz), 5.27-5.39 (3H, m), 5.64 (1H, d, J=8Hz).

#### 実施例 14

3-(2-アセトアミド-3,4,6-テトラ-O-アセチル-2-デオキシ-α-D-ガラクトピラノシル)-1-エトキシプロポ-2-エンの製造 (5-2a)

【0156】

【化 61】



## 【0157】

実施例13で得た化合物0.07g (0.15mmol)のベンゼン(2ml)溶液にアルゴン下酢酸パラジウム(0.7mg)、トリフェニルホスフィン(4mg)を加え70℃にて2時間加熱攪拌した。反応終了後反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(BW-200、酢酸エチル:n-ヘキサン=4:1)にて精製し、無色油状物の目的物(0.045g、72.3%)を得た。

MS(m/e):415( $M^+$ ),358,314,277,181,152,101,59.

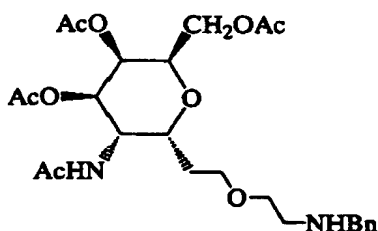
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ :1.82(1H,m),1.91(1H,m),1.97(3H,s),2.05(3H,s),2.06(3H,s),2.12(3H,s),3.50(2H,m),3.97(2H,d,J=3Hz),4.06(2H,m),4.22(1H,m),4.28(1H,m),4.50(1H,m),5.12(1H,dd,J=3,5Hz),5.15(1H,dd,J=2,7Hz),5.30(1H,m),5.76(1H,d,J=8Hz),5.90(1H,m).

## 実施例15

2-(2-アセチルアミド-3,4,6-トリ-O-アセチル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-1-[2-(ベンジルアミノ)エトキシ]エタンの製造(5-3a)

## 【0158】

## 【化62】



## 【0159】

実施例14で得た化合物0.69g (1.65mmol)のメタノール-塩化メチレン(1:1)溶液(10ml)を-78℃に冷却下、オゾン酸化を行った。原料消失後ジメチルスルフィドを加え、更に室温にて攪拌した。反応終了後反応液を濃縮し目的とするアルデヒド体(0.69g、99%)を得た。

続いてアルデヒド体0.69g (1.65mmol)を塩化メチレン(5ml)に

溶解しベンジルアミン (0.22 ml) を加えた後 15 分攪拌した後、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (0.5 g) を加え室温にて 12 時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムにて抽出し、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、溶媒を減圧留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (BW-200、クロロホルム:メタノール=20:1) にて精製し、無色油状物の目的物 (0.51 g、64.4%) を得た。

MS(m/e):449(M-NHAc),383,192,120,91.

IR( $\text{cm}^{-1}$ )neat:3290,2950,1740,1660,1378,1230,1000.

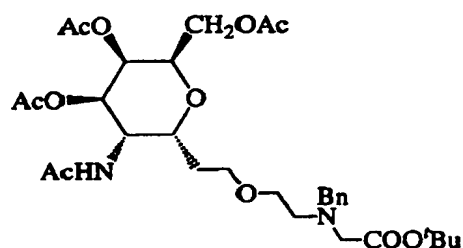
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ :1.87(1H,m),1.95(3H,s),1.97(1H,m),2.05(6H,m),2.19(3H,s),2.81(2H,t,J=5.0Hz),3.51(2H,m),3.57(2H,t,J=5.0Hz),3.84(1H,s),4.03(1H,m),4.08(1H,m),4.38(1H,m),4.50(1H,m),5.13(1H,dd,J=8.3,2.1Hz),5.31(1H,t,J=3Hz),5.85(1H,d,J=8.0Hz),7.32(5H,m).

#### 実施例 16

t-ブチル 2-[(2-{2-[2-アセチルアミド-3,4,6-トリ-O-アセチル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル]エトキシ}エチル)ベンジルアミノ]アセタートの製造 (5-4a)

【0160】

【化 63】



【0161】

実施例 15 で得た化合物 0.51 g (1.03 mmol) のジクロロエタン (5.0 ml) にブromo酢酸 t-ブチルエステル (0.3 ml) を加え 60°C で 16 時間加熱攪拌した。反応終了後トリエチルアミンを加え 15 分攪拌した後、酢酸エチルエステルにて抽出し、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、溶媒を減圧留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマト

グラフィー（BW-200、クロロホルム：メタノール＝10：1）にて精製し、無色油状物として目的物（0.23 g、36.9%）を得た。

MS(m/e): 565(M-NHAc), 521, 431, 178, 91, 56.

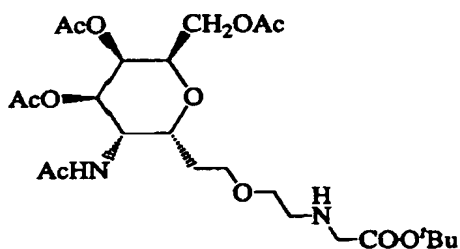
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.45(9H, s), 1.75(1H, m), 1.84(1H, m), 1.97(3H, s), 2.05(3H, s), 2.06(3H, s), 2.12(3H, s), 2.86(2H, t, J=6.0Hz), 3.29(2H, s), 3.40-3.60(4H, m), 3.83(2H, s), 4.02(1H, m), 4.11(1H, m), 4.20(1H, m), 4.32(1H, m), 4.50(1H, m), 5.11(1H, d, J=6.0, 2.0Hz), 5.31(1H, t, J=3Hz), 5.70(1H, d, J=6.0Hz), 7.33(5H, m).

#### 実施例 17

t-ブチル 2-[(2-{2-[2-アセチルアミド-3,4,6-トリ-O-アセチル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル]エトキシ}エチル)アミノ]アセタートの製造 (5-5a)

【0162】

【化64】



【0163】

実施例 16 で得た化合物 0.21 g (0.34 mmol) のメタノール (10 ml) 溶液に酢酸 (0.5 ml)、10% Pd-C (20 mg) を加え接触還元を 3 時間行った。反応終了後セライト濾過を行った後、反応液を濃縮し、無色油状物として目的物 (0.18 g、99.0%) を得た。

MS(m/e): 431, 373, 314, 91, 78.

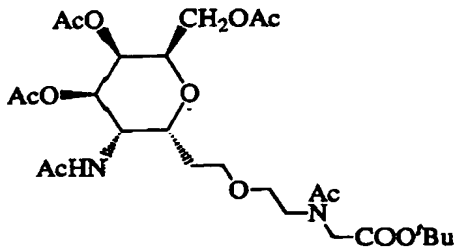
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.45(9H, s), 1.91(1H, m), 1.95(1H, m), 2.01(3H, s), 2.05(6H, s), 2.05(3H, s), 2.50(1H, s), 2.87(2H, t, J=6.0Hz), 3.40-3.70(4H, m), 4.10(2H, m), 4.20-4.41(3H, m), 4.50(2H, m), 5.20(1H, dd, J=6.0, 2.0Hz), 5.33(1H, t, J=3Hz), 6.05(1H, d, J=6.0Hz).

#### 実施例 18

t-ブチル 2-[(2-{2-[2-アセチルアミド-3,4,6-トリ-  
-アセチル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル]エトキシ}エチル)  
アセチルアミノ]アセタートの製造 (5-6a)

【0164】

【化65】



【0165】

実施例17で得た化合物0.18g (0.34mmol)の塩化メチレン (5.0ml) 溶液にジイソプロピルエチルアミン (0.1ml) 存在下、塩化アセチル (0.36ml) を滴下した後2時間攪拌した。反応終了後溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (BW-200、酢酸エチルエステル) にて精製し、無色油状物として目的物 (0.13g、66.5%) を得た。

MS(m/e):517(M-Bu),501,431,358,314,199,144,99,72.

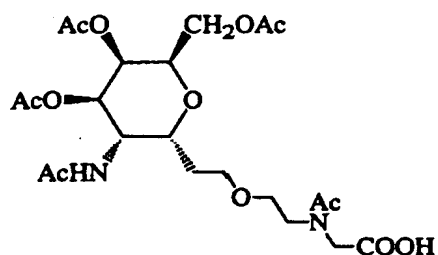
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ :1.47(9H,s),1.83(1H,m),1.93(1H,m),1.86(3H,s),1.91-2.20(15H,m),3.40-3.60(10H,m),3.96-4.40(9H,m),4.50(1H,m),5.18(1H,dd,J=6.0,3.0Hz),5.30(1H,t,J=3.0Hz),5.75(1H,m).

実施例19

2-[N-(2-{2-[2-アセチルアミド-3,4,6-トリ-  
-アセチル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル]エトキシ}エチル)アセチルアミノ]酢酸の製造 (5-7a)

【0166】

## 【化 66】



## 【0167】

実施例18で得た化合物0.15g (0.26mmol) の塩化メチレン (2.0ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (0.4ml) を加えた後3時間室温にて攪拌した。反応終了後反応液を濃縮して無色油状物として目的物 (0.09g、66.8%) を得た。

MS(m/e): 517(M-Bu), 501, 431, 358, 314, 199, 144, 99, 72.

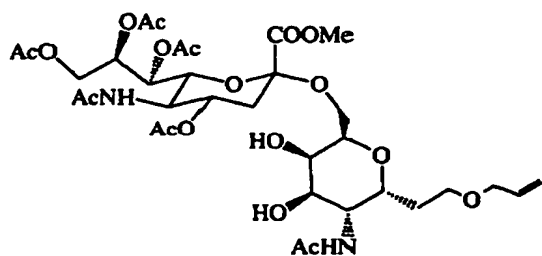
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.89(1H, m), 0.97(1H, m), 2.00(3H, s), 2.03(3H, s), 2.04(3H, s), 2.15(3H, s), 2.19(3H, s), 3.40-3.65(6H, m), 3.95-4.18(3H, m), 4.30(2H, m), 4.46(1H, m), 5.10(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 5.18(1H, m).

## 実施例20

〇-(メチル5-アセチルアミド-4, 8, 9, -テトラ-〇-アセチル-3, 5-ジデオキシ- $\beta$ -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ヌロピラノシロネ-ト)-(2 $\rightarrow$ 6)-2-(2-アセチルアミド-3, 4-ジ-〇-アセチル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-1-(プロプ-2-エニルオキシ)エタンの製造 (6-2a)

## 【0168】

## 【化 67】



## 【0169】



アルコール 173 mg (0.66 mmol)、モレキュラーシーブ 4A380 mg の THF 10 ml 溶液に、ジ-*t*-ブチルピリジン 0.29 ml (1.31 mmol)、銀トリフレート 337 mg (1.31 mmol) を加え、30 分攪拌した後、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却後クロリド体 670 mg (1.31 mmol) のテトラヒドロフラン 8 ml 溶液を滴下した。徐々に室温まで昇温しながら、28 時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 10 : 1）にて精製し、無色油状の目的物 (81 mg, 18%) を得た。

MS(ESI,  $m/e$ ): 785 ( $M^+$ ).

IR( $\text{cm}^{-1}$ )<sub>neat</sub>: 3340, 2944, 1744, 1656.

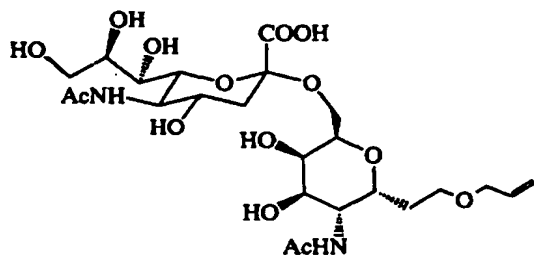
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.88(3H, s), 1.99(3H, s), 2.03(3H, s), 2.04(3H, s), 2.13(3H, s), 2.14(3H, s), 2.58(1H, dd,  $J=17.4, 4.4\text{Hz}$ ), 2.97(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 3.99-4.10(4H, m), 4.14-4.27(2H, m), 4.34(1H, dd,  $J=12.2, 2.5\text{Hz}$ ), 4.40-4.43(1H, m), 4.84-4.91(1H, m), 5.21-5.39(4H, m), 5.87-5.96(1H, m), 6.74(1H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ).

#### 実施例 21

Ｏ-（メチル 5-アセチルアミド-3, 5-ジデオキシ- $\beta$ -D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート）-（2 $\rightarrow$ 6）-2-（2-アセチルアミド-2-デオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル）-1-（プロプ-2-エニルオキシ）エタンの製造 (6-3a)

【0170】

【化 68】



【0171】

実施例 20 で得たアセタート 21 mg (27.5  $\mu\text{mol}$ ) のメタノール 9 ml 溶液に、2% 炭酸カリウム 3 ml を加えた後 20 時間攪拌した。反応終了後、

反応液に 1 % 塩酸を加え中和した。減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PR-18、水：酢酸 = 100 : 0.6) により精製し、無色油状の目的物 (13 mg, 81%) を得た。

MS(ESI, m/e): 579(M-H)<sup>+</sup>.

IR(cm<sup>-1</sup>)<sub>neat</sub>: 3268, 1638, 1566.

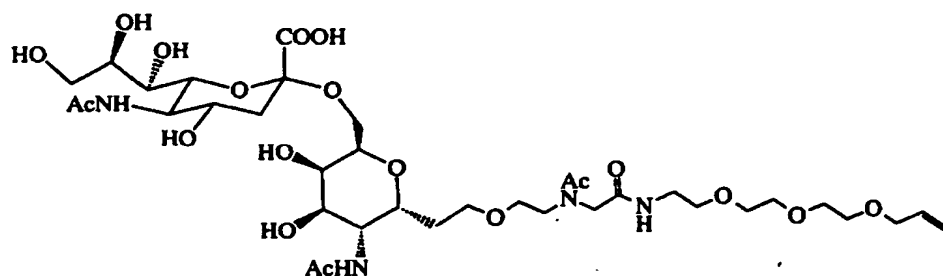
<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.60-1.80(2H, m), 2.01-2.05(1H, m), 2.01(3H, s), 2.05(3H, s), 2.85-2.88(1H, m), 3.50-3.60(3H, m), 3.65-3.76(5H, m), 3.81-3.95(5H, m), 4.02(2H, d, J=5.4Hz), 4.21-4.33(2H, m), 5.18-5.21(1H, m), 5.29-5.34(1H, m), 5.91-6.00(1H, m).

## 実施例 22

〇- (メチル 5-アセチルアミド-3, 5-ジデオキシ-β-D-グリセロ-D-ガラクト-2-ヌロピラノシロネート) - (2→6) - 2- [N- (2- {2- [2-アセチルアミド-3, 4, 6-トリ-〇-アセチル-2-デオキシ-α-D-ガラクトピラノシル] エトキシ} エチル) アセチルアミノ] - N- (2- {2- [2- (2-オキソエトキシ) エトキシ] エトキシ} エチル) アセタミドの製造 (6-3b)

【0172】

【化 69】



【0173】

実施例 31 で得た化合物を原料として、実施例 20, 21 の方法に従い製造できる。

MS(ESI, m/e): 877(M+Na)<sup>+</sup>.

IR(cm<sup>-1</sup>)<sub>neat</sub>: 3400, 2950, 1650, 1400, 1125.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.62(2H, m), 2.01(3H, s), 2.04(3H, s), 2.20(3H, s), 2.81(1H, dd

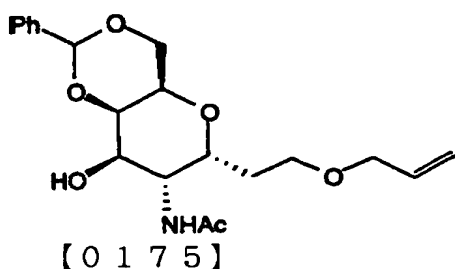
, J=2.8Hz), 3.40-3.98(30H, m), 4.18(4H, m), 4.21(4H, m), 5.20(1H, d, J=12Hz), 5.19(1H, d, J=12Hz), 6.98(1H, m).

### 実施例 2 3

次式の化合物の製造

【0174】

【化 7 0】



実施例 1 4 で得た化合物 0.12 g (0.41 mmol) のアセトニトリル (10 ml) 溶液にベンズアルデヒドジメチルアセタール (0.12 ml)、p-トルエンスルホン酸 (3.8 mg) を加え、アルゴン気流下 60℃ で 6 時間加熱攪拌した。反応終了後室温まで冷却した後、酢酸エチルエステルにて抽出し、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、溶媒を減圧留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (BW-200、酢酸エチル) にて精製し、無色油状物としてアセタール体 (0.10 g、64.4%) を得た。

MS(m/e): 377(M<sup>+</sup>)

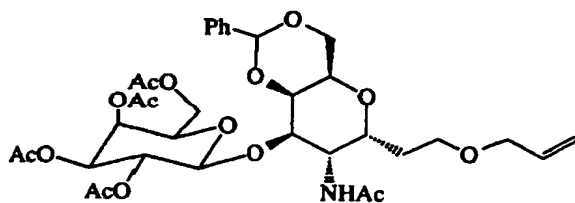
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.96(2H, m), 1.99(3H, s), 3.43-3.60(3H, m), 3.75(1H, d, J=3Hz), 4.01(3H, m), 4.11(2H, m), 4.42(2H, m), 5.20(2H, dd, J=3, 8Hz), 5.60(1H, s), 5.90(1H, m), 6.20(1H, d, J=3Hz), 7.30-7.56(5H, m).

### 実施例 2 4

次式の化合物の製造

【0176】

## 【化 7 1】



## 【0177】

実施例 23 で得た化合物 0.10 g (0.41 mmol)、モレキュラシーブス 4A の塩化メチレン溶液に AgSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> (0.14 g)、DTBP (0.12 g) を加え室温にて 30 分撹拌した後、アセトブロモガラクトース (0.22 g) の塩化メチレン溶液を滴下した。反応終了後溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (BW-200、酢酸エチル) にて精製し、無色油状物として目的物 (0.10 g、64.4%) を得た。

MS(m/e): 707(M<sup>+</sup>)

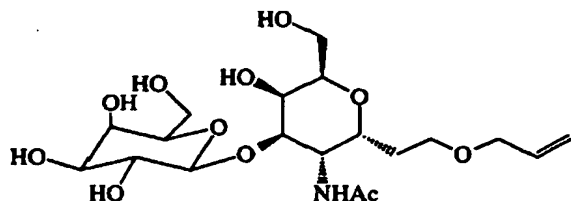
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.96(2H, m), 1.99(3H, s), 3.43-3.60(3H, m), 3.75(1H, d, J=3Hz), 4.01(3H, m), 4.11(2H, m), 4.42(2H, m), 5.20(2H, dd, J=3, 8Hz), 5.60(1H, s), 5.90(1H, m), 6.20(1H, d, J=3Hz), 7.30-7.56(5H, m).

## 実施例 25

次式の化合物の製造

## 【0178】

## 【化 7 2】



## 【0179】

実施例 24 で得た化合物 0.11 g (0.16 mmol) に 80% 酢酸水溶液を加えた後、70℃で 2 時間加熱撹拌した。反応終了後溶媒を減圧留去し得られたジオール体をメタノール (5 ml) に溶解し、MeONa (2 mg) を加えた

のち室温にて2時間攪拌した。反応終了後アンバーライトIR-200により中和、濾過した後濾液を濃縮して目的物(0.10g、64.4%)を得た。

MS(m/e):451(M<sup>+</sup>).

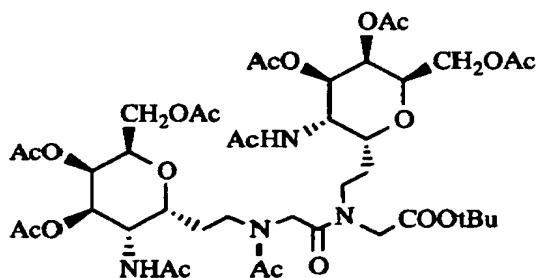
<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ:1.75(1H,m),2.00(1H,m),2.13(3H,s),3.16(1H,m),3.55(2H,m),3.60(1H,m),3.69-3.82(3H,m),3.98(2H,m),4.01-4.10(5H,m),4.30(1H,m),4.80(3H,m),5.11(1H,m),5.18(2H,d,J=7Hz),5.23(1H,d,J=11Hz),5.40(1H,m),5.90(1H,m)

## 実施例 26

t-ブチル 2-[N-{2-[2-アセチルアミノ-3,4,6-トリ-O-アセチル-2-デオキシ-α-D-ガラクトピラノシル]エチル}-2-(N-{2-アセチルアミノ-3,4,6-トリ-O-アセチル-2-デオキシ-α-D-ガラクトピラノシル]エチル)アセチルアミノ)アセチルアミノ]アセタートの製造(8-3a)

【0180】

【化73】



【0181】

実施例7で得たカルボン酸67mg(0.14mmol)および実施例5で得たアミン69mg(0.14mmol)のアセトニトリル1.4ml溶液に、DIPEA27μl(0.15mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)N,N,N',N'-テトラメチルヒロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)50mg(0.15mmol)を加えた後24時間攪拌した。反応終了後、飽和食塩水中に注ぎ、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水後、有機層を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)にて精製し、無色油状の目的物(72

mg, 54%) を得た。

MS(ESI, m/e): 944(M<sup>+</sup>).

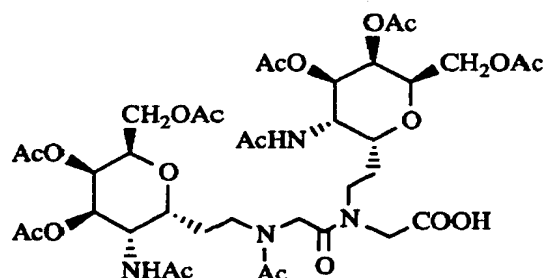
<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.46(9H, s), 1.77-1.83(1H, m), 1.92-1.97(1H, m), 1.90(3H, s), 1.91(3H, s), 1.94(3H, s), 1.95(3H, s), 2.00(3H, s), 2.01(3H, s), 2.04(3H, s), 2.05(3H, s), 2.11(3H, s), 3.41-3.68(4H, m), 3.90-4.59(14H, m), 5.09-5.16(2H, m), 5.40-5.42(2H, m).

#### 実施例 27

2-[N-{2-[2-アセチルアミノ-3,4,6-トリ-*O*-アセチル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル]エチル}-2-(N-{2-アセチルアミノ-3,4,6-トリ-*O*-アセチル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル]エチル)アセチルアミノ)アセチルアミノ]酢酸の製造(8-1b)

【0182】

【化74】



【0183】

実施例 26 で得たエステル 62 mg (65.7  $\mu$ mol) の塩化メチレン 1 ml 溶液に、トリフルオロ酢酸 0.2 ml を加え、4 時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:酢酸=18:2:1)にて精製し、無色油状の目的物(50 mg, 86%)を得た。

MS(ESI, m/e): 888(M<sup>+</sup>).

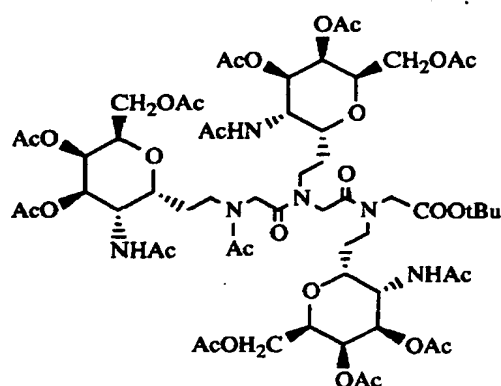
<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.77-1.82(2H, m), 1.94(3H, s), 1.95(3H, s), 1.97(3H, s), 1.99(3H, s), 2.00(3H, s), 2.02(3H, s), 2.04(3H, s), 2.07(3H, s), 2.11(3H, s), 3.34-3.77(4H, m), 4.06-4.87((14H, m), 5.10-5.15(2H, m), 5.33-5.41(2H, m).

## 实施例 28

$\text{t-ブチルN-}\{2-[2\text{-アセチルアミノ-}3, 4, 6\text{-トリ-O-アセチル-}2\text{-デオキシ-}\alpha\text{-D-ガラクトピラノシル}] \text{エチル}\} - 2 - (\text{N-}\{2\text{-アセチルアミノ-}3, 4, 6\text{-トリ-O-アセチル-}2\text{-デオキシ-}\alpha\text{-D-ガラクトピラノシル}] \text{エチル}\} \text{アセチルアミノ}) - \text{N-}(\{ \text{N-}\{2-[2\text{-アセチルアミノ-}3, 4, 6\text{-トリ-O-アセチル-}2\text{-デオキシ-}\alpha\text{-D-ガラクトピラノシル}] \text{エチル}\} - \text{N-}[(\text{N-カルバモイル}) \text{メチル}] \text{カルバモイル}) \text{メチル}) \text{アセタートの製造 (8-3b)}$

【0 1 8 4】

【化 7 5】



【0 1 8 5】

実施例 27 で得たカルボン酸 48 mg (54.1  $\mu$ mol) および参考例 17 で得たアミン 26.3 mg (54.1  $\mu$ mol) のアセトニトリル 1 ml 溶液に、DIPEA 10  $\mu$ l (59.5  $\mu$ mol)、TBTU 19 mg (59.5  $\mu$ mol) を加えた後 38 時間攪拌した。反応終了後、飽和食塩水中に注ぎ、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水後、有機層を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝5：1）にて精製し、無色油状の目的物（40 mg, 54%）を得た。

MS (ESI, m/e): 1382 (M+Na)<sup>+</sup>.

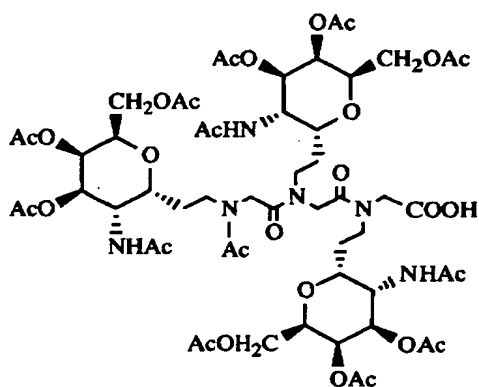
$$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta : 1.46(9\text{H}, \text{s}), 1.73-1.83(3\text{H}, \text{m}), 1.94-2.18(42\text{H}, \text{m}), 3.41-3.78(8\text{H}, \text{m}), 4.03-4.55(21\text{H}, \text{m}), 5.10-5.15(3\text{H}, \text{m}), 5.40-5.42(3\text{H}, \text{m}).$$

### 实施例 29

N- {2- [2-アセチルアミノ-3, 4, 6-トリ- $\text{O}$ -アセチル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル] エチル} -2- (N- {2-アセチルアミノ-3, 4, 6-トリ- $\text{O}$ -アセチル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル] エチル} アセチルアミノ) -N- ( {N- {2- [2-アセチルアミノ-3, 4, 6-トリ- $\text{O}$ -アセチル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル] エチル} -N- [ (N-カルバモイル) メチル] カルバモイル} メチル) 酢酸の製造 (8-1c)

【0186】

【化76】



【0187】

実施例28で得たエステル40mg (29.5  $\mu\text{mol}$ ) の塩化メチレン1m l 溶液に、トリフルオロ酢酸0.2m l を加えた後16時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール：酢酸=18：2：1) にて精製し、無色油状の目的物 (18mg, 47%) を得た。

MS(ESI,  $m/e$ ):1302( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ :1.65-1.75(3H, m), 2.00-2.14(42H, m), 3.31-3.60(6H, m), 4.05-4.50(21H, m), 5.05-5.10(3H, m), 5.30-5.39(3H, m).

実施例30

2- (2-アセチルアミド-3, 4, 6-トリ- $\text{O}$ -アセチル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル) -1- (2- {N- [ (N- {2- [2- (2-プロプ2-エニルオキシエトキシ) エトキシ] エチル} カルバモイル) メチル



【0 1 8 8】

[illegible]

実施例 19 で得たカルボン酸 23 mg (44.4  $\mu$ mol) およびアミン 17 mg (88.8  $\mu$ mol) のアセトニトリル (1 ml) 溶液に、DIPEA 9  $\mu$ l (48.8  $\mu$ mol)、TBTU 16 mg (48.8  $\mu$ mol) を加え、4 時間攪拌した。反応終了後、飽和食塩水中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を 10% 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、有機層を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝8：1）にて精製し、無色油状の目的物（20 mg, 65%）を得た。

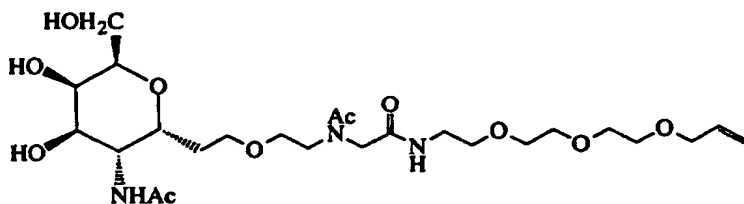
IR( $\text{cm}^{-1}$ )neat:3286,2860,1743,1650.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.80-1.86 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.18 (3H, s), 3.42-3.67 (18H, m), 4.40-4.11 (6H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.34-4.41 (1H, m), 4.42-4.47 (1H, m), 5.10-5.14 (1H, m), 5.17-5.20 (1H, m), 5.25-5.30 (1H, m), 5.31-5.32 (1H, m), 5.86-5.98 (1H, m).

2-[N-(2-{2-[2-アセチルアミド-2-デオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル]エトキシ}エチル)アセチルアミノ]-N-}2-[2-(2-プロプ2-エニルオキシエトキシ)エトキシ]エチル}アセタミドの製造 (8-6)

出証特 2001-3071978

【化 78】



【0191】

実施例30で得たアセタート19.5mg (29.0  $\mu\text{mol}$ ) のメタノール1ml溶液に、氷冷下ナトリウムメトキシド3mg (58.0  $\mu\text{mol}$ ) を加え、1.5時間攪拌した。反応終了後、反応液にアンバーライトIR-120を加え中和した。樹脂を濾過後、濾液を減圧下濃縮し無色油状のトリオール体(15.7mg, 99%)を得た。

MS(ESI, m/e): 562 ( $\text{M}^+$ ).

IR( $\text{cm}^{-1}$ )<sub>neat</sub>: 3272, 2932, 1636.

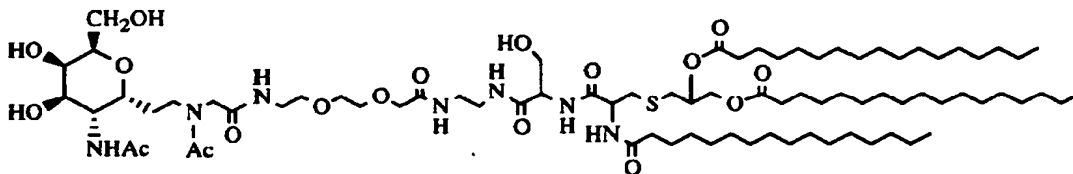
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.68-1.78(1H, m), 1.92-2.00(1H, m), 1.92(3H, s), 2.21(3H, s), 3.64-3.78(24H, m), 3.83-3.88(1H, m), 4.05-4.10(2H, m), 4.21-4.29(2H, m), 5.19-5.22(1H, m), 5.30-5.53(1H, m), 5.91-6.01(1H, m).

実施例32

次式の化合物の製造

【0192】

【化 79】



【0193】

カルボン酸20mg (57.5  $\mu\text{mol}$ ) およびアミン136mg (115  $\mu\text{mol}$ ) のジメチルホルムアミド1ml溶液に、DIPEA42  $\mu\text{l}$  (230  $\mu\text{mol}$ )、HATU87mg (230  $\mu\text{mol}$ )、HOAt16mg (115  $\mu\text{mol}$ ) を加え、24時間攪拌した。反応終了後、飽和食塩水中に注ぎ、クロロ

ホルムで抽出した。有機層を 1 0 % 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、有機層を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：酢酸 = 1 8 : 2 : 1）にて精製し、無色油状の目的物（5 m g, 6 %）を得た。

MS(ESI, m/e): 1150 ( $M^+$ )

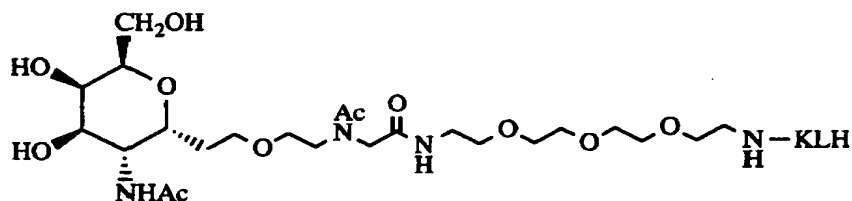
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70-2.12 (45H, m), 3.41-3.79 (15H, m), 4.09-4.58 (26H, m), 5.08-5.36 (1H, m), 5.40-5.48 (3H, m), 5.90-6.05 (1H, m).

### 実施例 3 3

次式の化合物の製造

【0 1 9 4】

【化 8 0】



【0 1 9 5】

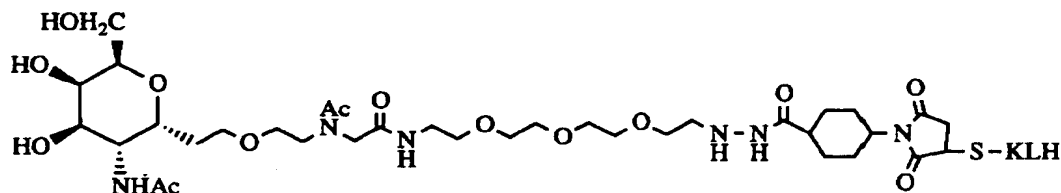
実施例 3 1 で得た化合物の塩化メチレン-メタノール溶液に  $-78^\circ\text{C}$  でオゾンを通じた。反応終了後、ジメチルスルフィドを加え室温で攪拌した後、反応液を濃縮し、アルデヒド体を得る。上記で得た化合物に KLH のリン酸緩衝液を加えた後、シアノヒドロホウ素化ナトリウムを加え 3 0 時間攪拌した後、更にシアノヒドロホウ素化ナトリウムを加え 1 8 時間攪拌した。得られた糖蛋白質抗原を PBS (－) で透析し目的物を得た。

### 実施例 3 4

次式の化合物の製造

【0 1 9 6】

## 【化 8 1】



【0197】

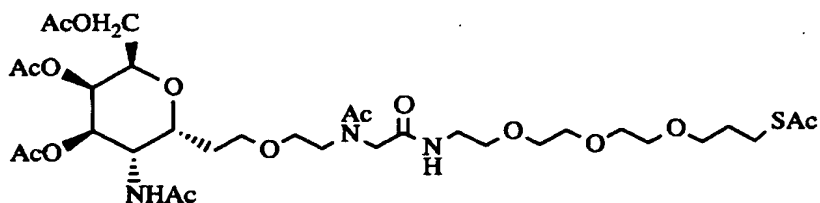
実施例 33 と同様にして合成したアルデヒドと 4- (4-N-マレイミドメチル) シクロヘキサン-1-カルボニルヒドラジン、シアノヒドロホウ素化ナトリウムよりマレイミド誘導体を得る。得られたマレイミド誘導体に KLH を加え縮合を行った後、反応液を実施例 33 に従い精製し糖蛋白抗原を得る。

## 実施例 35

2- (2-アセチルアミド-3, 4, 6-トリ-O-アセチル-2-デオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル) -1- (2- {N- [ (N- {2- [2- (3-アセチルチオプロポキシ) エトキシ] エチル} カルバモイル) メチル] アセチルアミノ} エトキシ) エタンの製造

【0198】

## 【化 8 2】



【0199】

実施例 30 で得たオレフィン 22 mg (0.032 mmol) のジオキサン溶液 (2 ml) にチオ酢酸 (0.02 ml) を加え、60℃で6時間加熱攪拌した。反応終了後室温まで冷却した後濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (BW-200、酢酸エチル：メタノール=9:1) にて精製し、無色油状物として目的物 (0.02 g, 81.6%) を得た。

MS(m/e):766(M<sup>+</sup>)

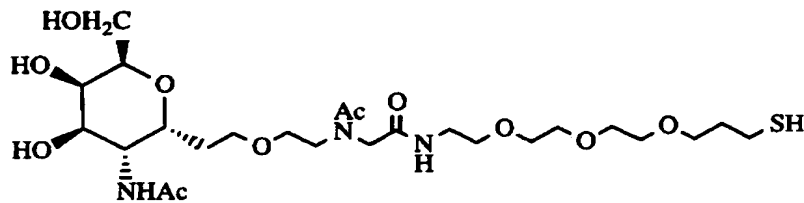
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta : 1.61(1\text{H}, \text{m}), 1.95(3\text{H}, \text{m}), 2.01(3\text{H}, \text{s}), 2.20(3\text{H}, \text{s}), 2.78(2\text{H}, \text{t}, J=7\text{Hz}), 3.40(2\text{H}, \text{m}), 3.41-3.78(23\text{H}, \text{m}), 3.80(1\text{H}, \text{m}), 3.87(1\text{H}, \text{m}), 4.20(1\text{H}, \text{d}, J=7\text{Hz}), 4.25(2\text{H}, \text{m}).$

### 実施例 3 6

2 - [N - (2 - {2 - [2 - アセチルアミド - 2 - デオキシ -  $\alpha$  - D - ガラクトピラノシル] エトキシ} エチル) アセチルアミノ] - N - } 2 - [2 - (スルフェニルプロポキシ) エトキシ] エチル} アセタミドの製造

【0200】

【化 8 3】



【0201】

実施例 3 5 で得た化合物 20 mg (0.03 mmol) のメタノール (1.0 ml) 溶液にナトリウムメトキシド (2.0 mg) を加え室温にて 12 時間攪拌した。反応液にアンバーライト IR-120 を加え中和した後セライト濾過を行い、濾液を濃縮し無色油状物の目的物 (8.0 mg、51.4%) を得た。

MS(ESI, m/e): 1229 [M+H]

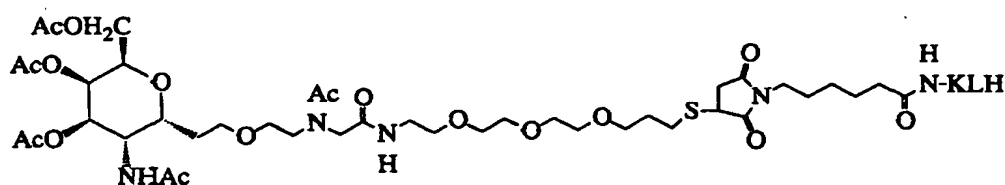
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta : 1.61(1\text{H}, \text{m}), 1.95(3\text{H}, \text{m}), 2.01(3\text{H}, \text{s}), 2.20(3\text{H}, \text{s}), 2.78(2\text{H}, \text{t}, J=7\text{Hz}), 3.40(2\text{H}, \text{m}), 3.41-3.78(23\text{H}, \text{m}), 3.80(1\text{H}, \text{m}), 3.87(1\text{H}, \text{m}), 4.20(1\text{H}, \text{d}, J=7\text{Hz}), 4.25(2\text{H}, \text{m}).$

### 実施例 3 6

次式の化合物の製造

【0202】

## 【化 8 4】



## 【0 2 0 3】

マレイミド化KLHに実施例35で得た化合物を加え、4℃にて20時間保温した。保温後、実施例33に従い精製し、糖タンパク抗原を得た。

## 【0 2 0 4】

## 【発明の効果】

本発明の非ムチン型合成化合物－担体結合物は、 $\alpha$ －N－アセチルガラクトサミニダーゼなどのグリコシダーゼとペプチダーゼの両方の酵素に安定な化合物であり、そのため生体内での半減期がより長いことが予想される。また、本発明の非ムチン型合成化合物－担体結合物は、 $\alpha$ －N－アセチルガラクトサミニダーゼとペプチダーゼの酵素に対する代謝安定化による作用時間の延長や投与量の減少、副作用の軽減だけでなく、非ムチン型合成化合物を担体タンパク質に結合させることにより、ムチン型合成化合物を担体タンパク質に結合した化合物よりもより強力な免疫原性や、よりガン選択的な免疫を獲得し、良い能動免疫原となることが期待され、またこの化合物を利用して得たモノクローナル抗体は、受動免疫としてガンの治療に有効であることが期待される。また、非ムチン型合成化合物－担体結合物は、抗腫瘍剤及び免疫賦活剤として有用である。

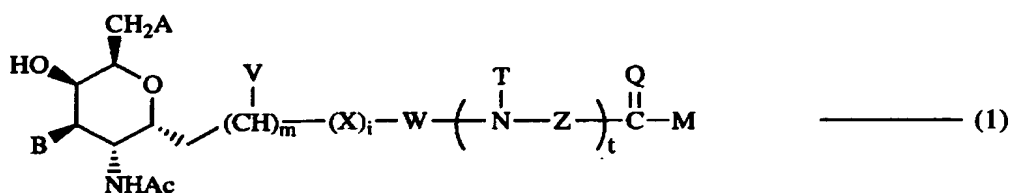
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 酵素に安定であり、抗腫瘍剤及び免疫賦活剤として有用な新規な非ムチン型合成化合物-担体結合物を提供する。

【解決手段】 一般式（１）：

【化１】



〔式中、A及びBは、それぞれ水酸基、シアル酸又はガラクトースを表す。Tは（水素原子又はアミノ保護基、Mは水素原子又は水酸基、Xは酸素原子、-NH-又は-S(O)-（但しzは0、1又は2の整数）、Qは水素原子又は酸素原子、Vは低級アルキル基又は水素原子、Wは炭素数0～5の直鎖又は分枝鎖アルキレン基、Zは炭素数1～5の直鎖又は分枝鎖アルキレン基、i、m及びtは0又は1の整数を表す。）

で示される化合物を抗原の核構造として有する非ムチン型合成化合物-担体結合物である。上式の化合物を、ペプチド結合させクラスターとした後、担体蛋白質或は結合することで免疫誘導可能となる合成化合物と結合させて非ムチン型合成化合物-担体結合物を得ることができる。

特 2 0 0 0 - 2 4 4 5 6 7

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 0 - 2 4 4 5 6 7
受付番号	5 0 0 0 1 0 3 1 0 7 3
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 2 年 8 月 1 4 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成12年 8月11日
-------	-------------

次頁無



出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [592086318]

1. 変更年月日	1992年 5月 8日
[変更理由]	住所変更
住 所	長野県埴科郡坂城町大字坂城6351番地
氏 名	壽製薬株式会社